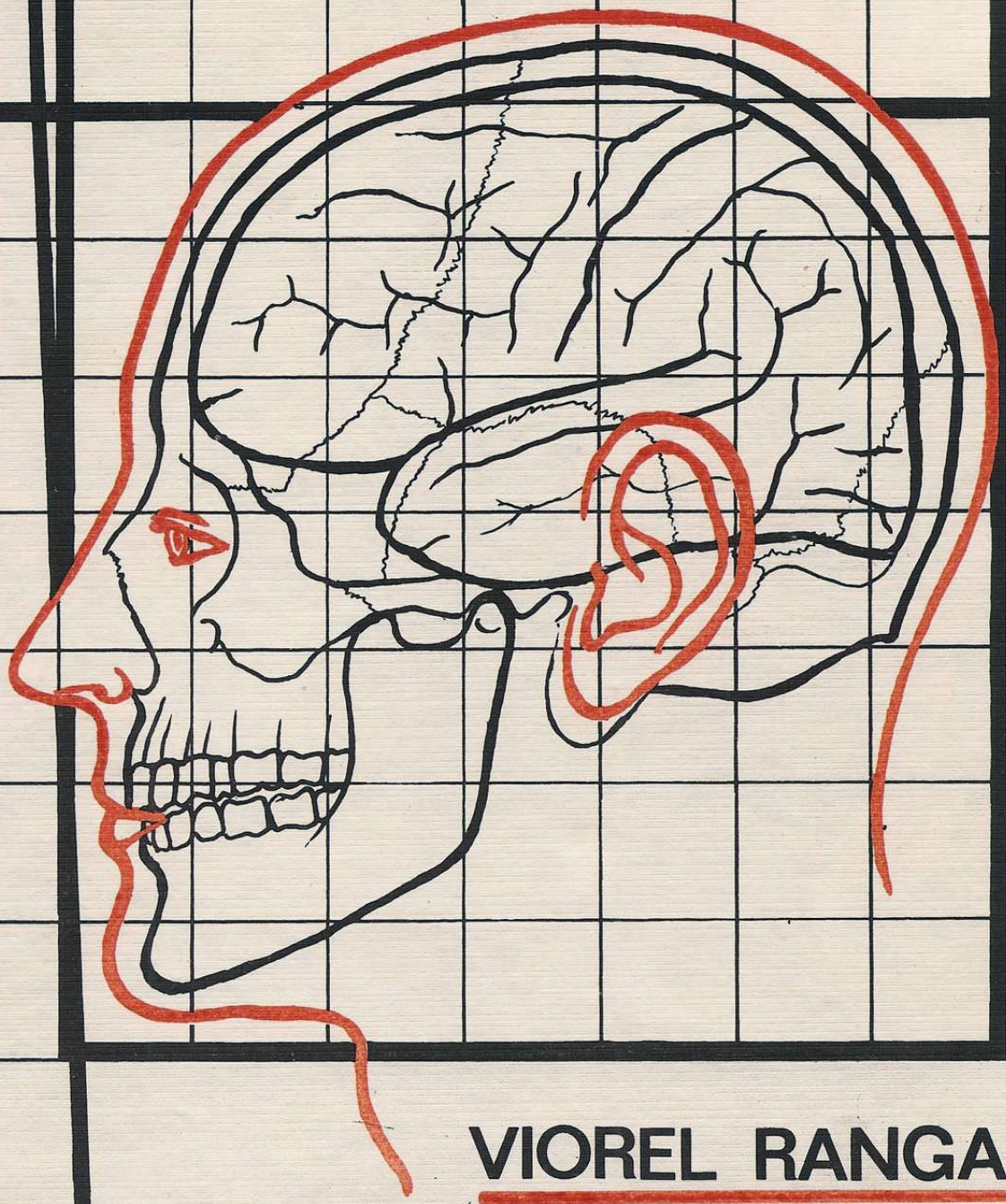
VIOREL RANGA

TRATAT DE ANATOMIA OMULUI

EDITURA MEDICALĂ



VIOREL RANGA

TRATAT DE ANATOMIA OMULUI

EDITURA MEDICALĂ

Prof. dr. VIOREL RANGA

Lia Stănescu
Constanța
28-12-93

TRATAT DE ANATOMIA OMULUI

Volumul I. Partea I

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREȘTI, 1993

Coperta și supracoperta: SILVIA COLFESCU

ISBN 973-39-0099-0
ISBN 973-39-0098-2
ISBN 973-39-0097-4

CUPRINS

		Pag.
1. Definiția și istoricul anatomiei		7
1.1. Evoluția istorică a anatomiei		8
1.1.1.	Originea cunoștințelor de anatomie	8
1.1.2.	Anatomia în antichitate	8
1.1.3.	Anatomia în evul mediu	9
1.1.4.	Rolul Renașterii în dezvoltarea anatomiei	10
1.1.5.	Vesalius și anatomia modernă	11
1.1.6.	Dezvoltarea anatomiei în sec. XVIII-XX	14
1.2. Anatomia în țara noastră		17
1.2.1.	Constituirea limbajului medical	17
1.2.2.	Apariția școlii medicale românești	17
1.2.3.	Înființarea Facultății de Medicină din București	19
1.2.4.	Modernizarea învățământului anatomic românesc	21
1.2.5.	Dezvoltarea și extinderea învățământului medical și anatomic în ultimele decenii	30
2. Introducere în anatomia omului		31
2.1. Noțiuni generale		31
2.1.1.	Terminologia anatomică *(Nomina Anatomica)*	31
2.1.2.	Părțile corpului și termenii generali de orientare	34
2.1.2.1.	Părțile corpului *(Partes corporis)*	34
2.1.2.2.	Termenii generali de orientare *(Termini generales)*	36
2.1.3.	Organismul ca un tot unitar	38
2.1.3.1.	Organele	39
2.1.3.2.	Aparatele	39
2.1.3.3.	Sistemele	39
2.2. Noțiuni de biologia omului		41
2.2.1.	Principii generale de organizare a corpului uman	41
2.2.1.1.	Legea polarizării	41
2.2.1.2.	Legea simetriei bilaterale	43
2.2.1.3.	Metameria	43
2.2.2.	Etape ale evoluției și apariției speciei umane	45
2.2.2.1.	Mamiferele *(Mammalia)*	45
2.2.2.2.	Primatele	46
2.2.2.3.	Hominidele *(Hominidae)*	48
2.2.2.4.	Omul actual *(Homo recens)*	50
2.2.2.5.	Mecanismele intime ale evoluției	51
2.3. Particularități ale fenotipului uman		53
2.3.1.	Ortostatismul și forma corpului uman	53
2.3.1.1.	Trunchiul *(Truncus)*	53
2.3.1.2.	Membrele *(Membra)*	54
2.3.1.3.	Extremitatea cefalică	57
2.3.2.	Constituția anatomică și tipologia umană	58
2.3.2.1.	Fenotipul și genotipul	58
2.3.2.2.	Terenul	60
2.3.2.3.	Tipul constituțional normal	60
2.3.2.3.1.	Tipologia hipocratică	60
2.3.2.3.2.	Tipologia lui Sigaud	61
2.3.2.3.3.	Biotipurile endocrine	62

Pag.

2.3.2.3.4 Tipologia somatopsihică (Kretschmer) 62
2.3.2.3.5. Tipologia pavloviană 63
2.3.2.3.6. Tipologia corelată (Chernoruțki) 63
2.3.2.3.7. Tipologia chimică 64
2.3.2.3.7.1. Apa 66
2.3.2.3.7.2. Proteinele 67
2.3.2.3.7.3. Mineralele 68
2.3.2.3.7.4. Grăsimile 68
2.3.2.3.8. Tipul constituțional normal sau ideal 69
2.3.3. Elemente de antropometrie.... 69
2.3.3.1. Punctele antropometrice 70
2.3.3.2. Indici de stabilire a tipului constituțional 72
2.3.3.3. Proporțiile corpului 73

3. Anatomia dezvoltării 77

3.1. Reproducerea (Reproductio) 82

3.1.1. Tipurile de reproducere *(Moai reproductionis)* 82
3.1.1.1. Reproducerea asexuată sau agametică *(Reproductio asexualis* sau *agametica)* 82
3.1.1.2. Reproducerea sexuată sau gametică *(Reproductio sexualis* sau *gametica)* 82
3.1.2. Organele genitale *(Organa genitalia)* 83
3.1.2.1. Organele genitale masculine *(Organa genitalia masculina)* 84
3.1.2.2. Organele genitale feminine *(Organa genitalia feminina)* 85
3.1.3. Gameții *(Gameti)* și Gametogeneza *(Gametogenesis)* 88
3.1.3.1. Meioza *(Meiosis)* 89
3.1.3.1.1. Diviziunea reducțională *(Divisio reductans)* 89
3.1.3.1.2. Diviziunea egală *(Divisio equalis)* 91
3.1.3.2. Celulele germinale primordiale *(Cellulae germinales primordiales)*.... 93
3.1.4. Spermatogeneza *(Spermatogenesis)* 93
3.1.4.1. Spermiogeneza *(Spermiogenesis)*.. 95
3.1.4.2. Sperma *(Semen)* sau ejaculatul.. 101
3.1.5. Ovogeneza *(Ovogenesis)* 102
3.1.5.1. Ciclul ovarian *(Cyclus ovaricus)*.. 105

Pag.

3.1.6. Fecundația *(Fertilizatio)* 113
3.1.6.1. Determinarea cromozomială a sexului 116
3.1.7. Însămînțarea artificială, fecundația *in vitro* și transferul de embrioni la om 116
3.1.7.1. Însămînțarea artificială *(Inseminatio artificialis)* 116
3.1.7.2. Fecundația *in vitro*..... 117
3.1.7.3. Transferul de embrioni..... 118
3.1.8. Reglarea neuro-hormonală a funcțiilor de reproducere și modificările ciclice ale organelor genitale..... 119
3.1.8.1. Ciclul tubar..... 124
3.1.8.2. Ciclul menstrual *(Cyclus menstrualis)* 124
3.1.8.3. Ciclul vaginal *(Cyclus vaginalius)* 128
3.1.8.4. Ciclul mamar *(Cylcus mammarius)* 128
3.1.9. Cromozomii și ereditatea. Generalități 128
3.1.9.1. Mutațiile și factorii mutageni:... 141

3.2. Embriogeneza (Embryogenesis) .. 144

3.2.1. Segmentația *(Fissio)* 144
3.2.2. Blastocistul *(Blastocystis)* 146
3.2.3. Gastrulația *(Gastrulatio)* 155
3.2.4. Neurulația *(Neurulatio)* și dezvoltarea ulterioară a foițelor embrionare 162
3.2.4.1. Ectodermul embrionar *(Ectoderma embryonicum)* 162
3.2.4.2. Mezodermul intraembrionar *(Mesoderma intraembryonicum)* 171
3.2.4.3. Endodermul embrionar *(Endoderma embryonicum)* 183
3.2.5. Dezvoltarea formei exterioare a embrionului 184
3.2.6. Perioadele embriogenezei 191
3.2.7. Metode de stabilire a creșterii și vîrstei embrionare 194
3.2.8. Relațiile dintre embrion și făt cu organismul matern. Anexele fetale *(Adnexa fetalis)* 199
3.2.8.1. Sacul vitelin *(Saccus vitellinus)*.. 200
3.2.8.2. Alantoida *(Allantois)* 205
3.2.8.3. Amniosul *(Amnion)* 205
3.2.8.4. Corionul *(Chorion)* 213
3.2.8.5. Decidua *(Decidua)* 214
3.2.8.6. Placenta *(Placenta)* 218

Pag.

3.2.8.6.1. Generalităţi 218
3.2.8.6.2. Formarea placentei umane.... 220
3.2.8.6.3. Placenta matură 227
3.2.8.6.4. Ultrastructura placentei 229
3.2.8.6.5. Histochimia placentei 232
3.2.8.6.6. Stadializarea organogenezei placentei 233
3.2.8.6.7. Circulaţia sîngelui în spaţiul intervilos şi în vasele vilozităţilor coriale 233
3.2.8.6.8. Funcţiile placentei 236
3.2.8.6.9. Hormonii placentari 241
3.2.8.6.10. Date sumare de anatomie macroscopică şi cantitativă a placenteiumane 244
3.2.8.7. Cordonul ombilical *(Funiculus umbilicalis)* 245
3.2.8.8. Circulaţia fetală şi stabilirea circulaţiei definitive 249

3.3. Imunologia dezvoltării intrauterine 252

3.3.1. Generalităţi 252
3.3.2. Clasificarea generalăa grefelor.. 253
3.3.3. Bazele anatomo-funcţionale ale sistemului imun 253
3.3.3.1. Organele sistemului imun.... 254
3.3.3.2. Nivelu celular al sistemului imun 256
3.3.3.3. Nivelul molecular al sistemului imun 263
3.3.4. Relaţiile imunologice dintre mamă şi produsul de concepţie (embrion şi făt) 268
3.3.5. Incompatibilitatea feto-maternă în sistemul Rh 275
3.3.5.1. Eritroblastoza fetală 275

3.4. Sarcina gemelară şi multiplă (Gestatio diembryonica et poliembryonica) 277

3.4.1. Cauzele sarcinii gemelare şi mul tiple 277
3.4.2. Sarcina gemelară *(Gestatio diembryonica)* 278
3.4.2.1. Sarcina gemelară dizigotică .. 278
3.4.2.2. Sarcina gemelară monozigotică 279
3.4.3. Sarcina multiplă *(Gestatio polyembryonica)* 281
3.4.4. Gemenii conjuncţi (uniţi) *(Gemini conjuncti)* 282

Pag.

3.5. Diferenţierea celulară, organizarea şi creşterea embrionară 286

3.5.1. Diferenţierea celulară 286
3.5.1.1. Determinismul diferenţierii celulare 287
3.5.2. Organizarea celulară în embriogeneză 292
3.5.3. Creşterea în embriogeneză..... 300

3.6. Noţiuni de teratologie generală 303

3.6.1. Malformaţiile congenitale şi cauzele lor 303
3.6.1.1. Clasificarea malformaţiilor congenitale 305
3.6.1.2. Teratogeneza *(Teratogenesis)* 307
3.6.1.2.1. Factorii ereditari 311
3.6.1.2.1.1. Anomaliile cromozomiale autozomale 317
3.6.1.2.1.2. Anomaliile cromozomiale gonozomale 323
3.6.1.2.2. Factorii de mediu 327

3.7. Organogeneza aparatului locomotor.. 334

3.7.1. Dezvoltarea scheletului 334
3.7.1.1. Osteogeneza *(Osteogenesis)* 334
3.7.1.1.1. Reglarea osteogenezei 338
3.7.1.2. Dezvoltarea scheletului trunchiului 339
3.7.1.2.1. Coloana vertebrală 339
3.7.1.2.2. Dezvoltarea scheletului toracelui 345
3.7.1.3. Dezvoltarea scheletului membrelor *(Skeleton appendiculare)*.... 347
3.7.1.3.1. Dezvoltarea scheletului membrelor superioare 350
3.7.1.3.2. Dezvoltarea scheletului membrelor inferioare 354
3.7.1.4. Malformaţiile congenitale ale membrelor 358
3.7.1.4.1. Principalele tipuri de malformaţii 359
3.7.2 Dezvoltarea articulaţiilor 362
3.7.2.1. Articulaţiile fibroase 363
3.7.2.2. Articulaţiile cartilaginoase 364
3.7.2.3. Articulaţiile sinoviale 364
3.7.3. Dezvoltarea sistemului muscular.... 367
3.7.3.1. Organogeneza muşchilor somatici 368
3.7.3.1.1. Muşchii trunchiului şi gîtului.... 369

Pag.

3.7.3.1.2. Mușchii diafragmei pelvine și ai perineului 371
3.7.3.1.3. Mușchii membrelor 372
3.7.3.1.4. Mușchii capului și gîtului..... 375
3.7.3.2. Musculatura viscerală 379
3.7.3.3. Histogeneza mușchilor *(Miogeneza)* 380
3.7.3.3.1. Țesutul muscular scheletic..... 380
3.7.3.3.2. Musculatura viscerală 384
3.7.3.4. Anomalii și malformații congenitale musculare 385
3.7.3.4.1. Anomaliile și malformațiile congenitale musculare primare..... 385
3.7.3.4.2. Malformațiile neuromusculare .. 386
3.7.3.4.3. Anomalii și malformații musculare care însoțesc malformațiile congenitale osteoarticulare 388

Pag.

4. Perioadele etapei postnatale a ontogenezei. Creșterea și dezvoltarea în etapa postnatală 389
4.1. Perioadele etapei postnatale a ontogenezei umane 389
4.2. Creșterea și dezvoltarea postnatală.. 390
4.2.1. Creșterea în lungime și ritmul creșterii 391
4.2.2. Creșterea în greutate..... 395
4.2.3. Relația lungime-greutatea corpului 394
4.2.4. Creșterea și schimbarea proporțiilor corpului 396
4.2.4.1. Rata proporțiilor unor sisteme și aparate ale corpului uman..... 401
4.2.5. Suprafața corporală 401
4.2.6. Factorii care influențează creșterea și dezvoltarea 402
Bibliografie selectivă 404
Indice alfabetic..... 407

1. DEFINIȚIA ȘI ISTORICUL ANATOMIEI

Anatomia omului este știința care se ocupă cu studiul formei și structurii corpului uman. Taxonomic, ea face parte din grupa *științelor biologice fundamentale*. Etimologic, termenul de „anatomie" *(anatemnein)* derivă din două cuvinte, unul de origine latină „ana" și altul din greacă „temnein", care au același înțeles și înseamnă „a tăia", a „diseca". Denumirea ei a luat naștere din termenul tehnic de „a diseca" deoarece multă vreme, principala *metodă de cercetare* și cunoaștere a corpului uman a fost *disecția*, bisturiul devenind simbolul **anatomiei macroscopice.** Acumularea datelor obținute prin disecție, despre forma și structura organismului uman, a determinat, la un moment dat, sistematizarea lor, punîndu-se astfel bazele **anatomiei descriptive** sau **sistematice.** Aceasta se ocupă cu descrierea analitică a organelor, pe care le grupează în sisteme și aparate. Concomitent, necesitatea înțelegerii funcției părților componente ale corpului a dus la desprinderea din anatomie a **fiziologiei,** care a devenit o știință de sine stătătoare. Compararea semănărilor și deosebirilor dintre părțile componente ale organismului uman și animal a pus bazele **anatomiei comparative** sau anatomia speciilor. În cadrul acesteia investigația științifică a pătruns pînă în **paleontologie,** cu rezultate și concluzii uneori neașteptat de valoroase, pe care ulterior s-a clădit **biologia modernă.** Studiul omologiilor, al transformărilor organelor și aparatelor în filogeneză a constituit, în final, substratul *teoriei evoluției* în lumea animală. De asemenea, preocupările sculptorilor și ale altor artiști plastici de expresia exterioară a formelor și structurilor corpului uman și animal au determinat, încă în epoca Renașterii, individualizarea **anatomiei artistice.** În paralel, necesitățile legate de practica medicală, care s-a dezvoltat progresiv, în special de cea chirurgicală, au creat **anatomia topografică,** în care analiza structurilor din alcătuirea corpului se realizează regional și stratigrafic. Aprofundarea părților componente ale organismului în dinamica și devenirea lor ontogenetică a pus bazele **anatomiei dezvoltării.** Aceasta cuprinde etapa dezvoltării intrauterine, cu care se ocupă **embriologia,** și cea a dezvoltării postnatale, numită și **anatomia vîrstelor** sau **ilikianatomia,** fundamentul de mai tîrziu al gerontologiei medicale. În epoca modernă, trecerea la studiul și cunoașterea structurilor dincolo de limita vizibilității cu ochiul liber a dat naștere **anatomiei microscopice,** care stă la baza **histologiei** și **citologiei,** astăzi ramuri independente ale științei biologice.

În raport cu anatomia veche pur descriptivă, anatomia secolului nostru a devenit o știință morfologică de largă concepție biologică, funcțională și aplicată. Prin această viziune ea contribuie la dezvoltarea gîndirii biologice a medicului și a pregătirii sale temeinice pentru practica medicală. În conținutul său modern se integrează unitar **anatomia pe viu, anatomia radiologică, tomografică** și **ecografică.**

Anatomia zilelor noastre, ca știință fundamentală a medicinei, se dezvoltă strălucit, numai prin *legarea permanentă a gîndirii anatomice de substratul material al vieții.*

1.1. EVOLUȚIA ISTORICĂ A ANATOMIEI

1.1.1. ORIGINEA CUNOȘTINȚELOR DE ANATOMIE

Originea cunoștințelor de anatomie este străveche, deoarece preocupări despre alcătuirea corpului omenesc și, pe de altă parte, despre relația dintre corp și suflet, întîlnim la cei mai vechi gînditori și cercetători cunoscuți. Dar, din **istoria generală a științelor,** se constată că anatomia și-a dobîndit adevăratul conținut științific mult mai tîrziu și nu departe de epoca noastră. Drumul stabilirii conținutului său științific a fost îndelungat, anevoios și strîns legat de dezvoltarea **practicii medicale.** El a evoluat în relație indisolubilă cu doi factori. Unul dintre aceștia este reprezentat de *metodele de cercetare,* oferite de societate, iar altul, de *gîndirea filozofică* a vremii.

În istoria anatomiei se pot distinge, în general, *două perioade mari.* Prima, începe în antichitatea îndepărtată, cu 2500—3000 ani î.e.n. și durează pînă în epoca Renașterii. Din partea inițială a acestei perioade există foarte puține documente, iar mai tîrziu, din cauza interzicerii de către diversele religii a disecției pe animale și om, precum și a gîndirii scolastice care a dominat întreg evul mediu și cîteva secole după aceea, cunoștințele anatomice au evoluat lent și multe dintre ele au păstrat un caracter empiric. A doua perioadă, cea a anatomiei moderne, începe în epoca Renașterii și durează pînă în zilele noastre.

1.1.2. ANATOMIA ÎN ANTICHITATE

În etapele de început ale primei perioade, există unele dovezi care atestă că **babilonienii** aveau cunoștințe sumare despre ficat, deoarece medicii-preoți credeau că ficatul este sediul sufletului și numeroase părți ale sale aveau semnificații profetice. Aceasta reiese și din ficatul turnat în bronz, păstrat la Piacenza, a cărui împărțire în compartimente constituie un adevărat microcosmos.

De la **egipteni,** care practicau cu măiestrie tehnica îmbălsămării și mumifierii, au rămas papirusul lui Edwin Smith (c. 2500 î.e.n.) și Georg Ebers (c. 1550 î.e.n.). În papirusul descoperit de Edwin Smith, în 1862, la Teba, sînt descrise circumvoluțiunile creierului și membranele lui de înveliș, se fac referiri la nervi și la paraliziile lor după traumatisme, iar inima reprezintă locul de unde pleacă toate vasele.

În **India** și **China** antică progresele au fost multă vreme frînate de învățătura lui Brahma și Confucius. Disecția fiind interzisă la chinezi pînă la începutul secolului nostru, structura corpului omenesc a fost dedusă din *cosmologie,* deși masajul și acupunctura erau practicate încă din acea vreme. Vechii indieni, accentuînd mult pe legătura dintre psihic și funcția respiratorie, dezvoltă doctrina Yoga, urmărind, prin exercițiile respiratorii, oprirea gîndirii și obținerea stării de extaz.

Izvoarele referitoare la **antichitatea greacă** arată că primele disecții pe animale le-a realizat Alcmeon din Crotona (sec. VI—V î.e.n.), elev al lui Pitagora. El a descris nervul optic, ca pe un canal de legătură dintre ochi și creier, și remarcă totodată relația dintre creier și activitatea psihică. Școala lui Hippocrat (460—377 î.e.n.), părintele medicinei, cu metodă de cercetare bazată pe *observație,* nu a adus contribuții mari la dezvoltarea anatomiei din cauza teoriei umorale, pe care o susținea. În acea vreme cea mai mare atenție s-a acordat vase-

lor, prin care circulau cele patru umori ale organismului. Aristotel (384—322 î.e.n.) susținea că sediul inteligenței este în inimă și că vasele conțin aer. El avea preocupări de anatomie comparată și embriologie și a realizat prima clasificare a animalelor. Gîndirea sa, cu unele teorii eronate în acest domeniu, a influențat în mare măsură școlile care s-au format ulterior.

Școala din Alexandria, un important centru al științei și culturii antice, a ridicat interdicția disecției. Reprezentanții ei, Herofil din Caledonia (c. 340—300 î.e.n. și Erasistratos din Ceos (c. 304—245 î.e.n.) sînt considerați întemeietorii anatomiei și fiziologiei. Herofil, care, după scriitorul de limbă latină Tertulian, ar fi făcut în public mai mult de 600 necropsii, a descris creierul, ca centru al sistemului nervos și cerebelul, pe care îl deosebea de creier. Tot el descrie ventriculul al IV-lea cu *calamus scriptorius* și meningele cu torcularul lui Herofil; a împărțit, pentru prima dată, nervii, în senzitivi și motori, deosebindu-i de tendoane; a dat denumirea glandei epifize, duodenului și prostatei; a descris glandele salivare, ficatul și pancreasul etc. Erasistratos a acordat o mai mare importanță funcției, fapt pentru care a fost numit mai tîrziu părintele fiziologiei. El a întrevăzut legătura dintre artere și vene, a emis ideea unei relații între gradul de inteligență și numărul circumvoluțiilor cerebrale la om, în comparație cu animalele și a schimbat concepția umorală a lui Hippocrat. Erasistratos a avut însă o concepție eronată asupra aerului inhalat, despre care susținea că este transportat la inimă și transformat în suflu vital după care este trimis la creier și de acolo, prin intermediul nervilor, în corp.

Școala romană a avut ca ilustru cercetător în anatomie și fiziologie pe Galen din Pergam (129—201 e.n.), care a devenit medicul lui Marc Aureliu. El a fost elev al școlii de la Alexandria și în anatomie a folosit metoda disecției, iar în fiziologie, experimentul. Galenus (fig. 1) a scris peste 40 de cărți de medicină, iar în anatomie a dat prima clasificare a oaselor (lungi, scurte și late), a introdus termenii de diafiză și epifiză, a clasificat articulațiile, a descris incomplet perechile de nervi cranieni și a lăsat o clasificare, real neizbutită, a acestora. A combătut pe stoici, care susțineau că vocea emană de la inimă, demonstrînd, într-o arenă de gladiatori în fața asistenței, că, secțiunea, la cîine, a unor nervi (nervii recurenți) sau ligatura lor, produce pierderea vocii prin paralizia laringelui. Tot el a descris corpul calos,

Fig. 1 — Galen din Pergam (129—201).

ventriculul III, comunicațiile dintre ventriculii cerebrali, dura mater, pia mater și corpii cvadrigemeni. Încercînd să înfățișeze rolul de legătură al măduvei între creier și nervi, Galen demonstrează experimental pe animal că, secțiunea măduvei spinării la nivelul vertebrei a 3-a cervicale, oprește respirația. Dintre concepțiile greșite se pot aminti aceea că sediul spiritului se află în ventriculii cerebrali și alta, complet eronată, asupra circulației sîngelui. De remarcat că multe din concepțiile lui Galen au dominat medicina timp de 14 secole, deoarece, după această etapă, au urmat îngrădirile religiei creștine în asceniune, care a oprit orice fel de cercetare pe corpul uman.

1.1.3. ANATOMIA ÎN EVUL MEDIU

Restricțiile astfel impuse și gîndirea scolastică dominantă a epocii au transformat **evul mediu** într-o lungă etapă de stagnare a dezvol-

tării științelor în general și a anatomiei în special, deoarece se ocupa de forma și structura corpului uman. Ca urmare centrul de greutate se mută în **țările arabe,** care au continuat tradițiile școlilor greacă și romană. Ele îl au ca reprezentant pe Avicena (Abu Ali Ibn Sîna, 980—1037 e.n.), care scrie prin 1020, în 5 volume, El-Kanum fil Teb „Canonul medicinii practice". El susține că sediul gîndirii este în creier, preponderent în emisfera cerebrală stîngă și crează nevroze experimentale. Nici medicii islamici nu practicau disecții pe om, dar au rămas date importante din studiul pe animale, îndeosebi pe porc. De menționat termenii anatomici de: sesamoide, safenă, bazilică, cefalică etc.

În **Europa,** în ultima parte a evului mediu au început să apară primele Universități. Ele includeau și *Facultăți de medicină* în care disecțiile s-au introdus treptat, mai întîi în scopuri medico-legale, de stabilire a cauzei morții și, ulterior, demonstrativ, în scop practic. Încă de la începutul secolului al IX-lea se vorbea de faimoasa școală de medicină din Salerno, în sudul Italiei, unde se practica disecția. În 1220 s-a inaugurat oficial cea mai veche Facultate de medicină din lume, în sudul Franței, la Montpellier. Mai tîrziu, la această facultate a fost elev și diseca, François Rabelais (1494—1553), medic și scriitor, autorul romanului „Gargantua și Pantagruel". Universitatea din Padua a fost fondată în 1222, cea de la Bologna existentă din 1123, și-a înființat Facultatea de medicină în 1250, iar la Praga, împăratul Romei, Carol al IV-lea, a înființat în 1348 Universitatea Carolingiană, care avea și Facultate de medicină. În Țările de jos, prima universitate a luat ființă la Louvain în 1425. Universitățile din Cambridge și Oxford își înființează, tot în această etapă, primele biblioteci universitare mari.

La universitățile europene înființate în această perioadă, studiul anatomiei omului se realiza totuși sporadic, îndeosebi prin demonstrații. Aceasta din cauză că predarea medicinei era strîns legată de teologie. Totuși, în 1302, B. de Varignano efectuează la Bologna o *autopsie* medico-legală, iar în 1308, la Veneția s-a aprobat efectuarea unei disecții în fiecare an. În 1315 Mondino dei Luzzi realizează la Padua o *disecție publică*. În 1391 Universitatea din Lerida (Spania) este autorizată să disece corpul unui criminal, odată la 3 ani, în timp ce la Viena prima disecție publică a avut loc în 1404. Ordonanța dată de împăratul Frederic al II-lea în 1230, prin care se interzicea practicarea medicinei fără disecție timp de un an, a fost repede anulată de biserică, disecția fiind considerată a fi sub demnitatea medicilor și cei care o practicau erau excomunicați. Prima autorizație oficială a bisericii a fost dată prin *bula* papei Sixtus al IV-lea, iar în timpul domniei lui Carol Quintul, papa Clement al VII-lea, cu tendințe spre progresul științei, a ordonat *inchiziției* să permită catolicilor practicarea disecției pe cadavre umane la Facultatea teologică din Salamanca, iar medicilor, la Spitalul din Saragosa. Tot în această perioadă au început să apară și primele *cărți de anatomie*. La Bologna în 1316, Mondino dei Luzzi (1275 — 1326) a scris "*Anathomia*" ilustrată cu planșe, cu unele concepții eronate, după Galen, și care a fost editată mult mai tîrziu, în 1478 la Pavia. Din această carte au apărut 39 de ediții și a servit studenților pentru învățarea anatomiei timp îndelungat. Prima anatomie ilustrată se pare că a fost „*Fasciculus Medicinae*" (Buchetul medicinii) din 1491, a vienezului Johannes de Ketham, apărută la Veneția. Ulterior, la Verona și Padua, au apărut cărțile lui Gabriele Zerbis (1445—1505), dintre care una intitulată „Liber anathomiae corporis humani" și alta „Annotationes anatomicae Mudinum". În Franța practica disecției, preluată din Italia, a fost permisă și generalizată în întreaga țară, în 1396, prin autorizația dată de Carol al VI-lea. Primele cărți de anatomie din această țară au apărut la Paris. În Anglia, în enciclopedia lui Bartholomeus Anglicus din 1482, intitulată „De proprietatibus Rerum" este redată prima ilustrație a unei disecții.

1.1.4. ROLUL RENAȘTERII ÎN DEZVOLTAREA ANATOMIEI

Mișcarea artistică declanșată în epoca **Renașterii,** începînd cu *Leonardo da Vinci* (fig. 2) și continuînd cu *Albrecht Dürer, Michelangelo, Rafael, Tizian* și alți mari artiști ai vremii, interesată de disecție și de structura corpului uman, a avut un dublu rol. Mai întîi a pus bazele **anatomiei artistice** și în al doilea rînd a pregătit punerea bazelor *anatomiei moderne,*

de către Andreas Vesalius. Leonardo da Vinci (1452—1519), acest titan al artei, a disecat peste 30 de cadavre umane, a realizat primele secțiuni topografice prin extremități, cele dinîi

Fig. 2. — Leonardo da Vinci (1452—1519).

injectări pentru realizarea de mulaje, lăsînd posterității desene și planșe anatomice de o mare valoare artistică și științifică. Urmărind expresia artistică a mișcării a studiat scheletul corpului, articulațiile, mușchii și organele interne, făcînd corelații cu noțiuni de fizică și inginerie, mai cu seamă în domeniul pîrghiilor osteoarticulare. Are 26 caiete de desene anatomice (fig. 3), 14 volume de planșe anatomice, iar studiile pentru tablourile sale cuprind peste 750 desene. O mare parte din această operă se află în muzeul regal de la Londra. De mare importanță sînt desenele anatomice ale lui A. Dürer (1471—1528) și lucrarea acestui artist elaborată și începută a se publica din 1528, intitulată „Von menschlicher Proportion" (Despre proporțiile corpului omenesc). De menționat că influența lui Leonardo da Vinci în acest domeniu s-a transmis la toți artiștii mari care i-au urmat, iar desenele sale au fost publicate abia la sfîrșitul secolului trecut și, recent, în 1961 și 1968. Ulterior, anatomia artistică s-a introdus ca disciplină de studiu independentă la Facultățile de Arte plastice. În secolul al XVI-lea, disecția s-a generalizat, realizîndu-se în *amfiteatre de anatomie*, care au devenit surse de inspirație pentru artiști renumiți. O contribuție la dezvoltarea anatomiei și în special în pregătirea bazelor fiziologiei moderne, a adus-o în această etapă, Paracelsus (1493—1541) .

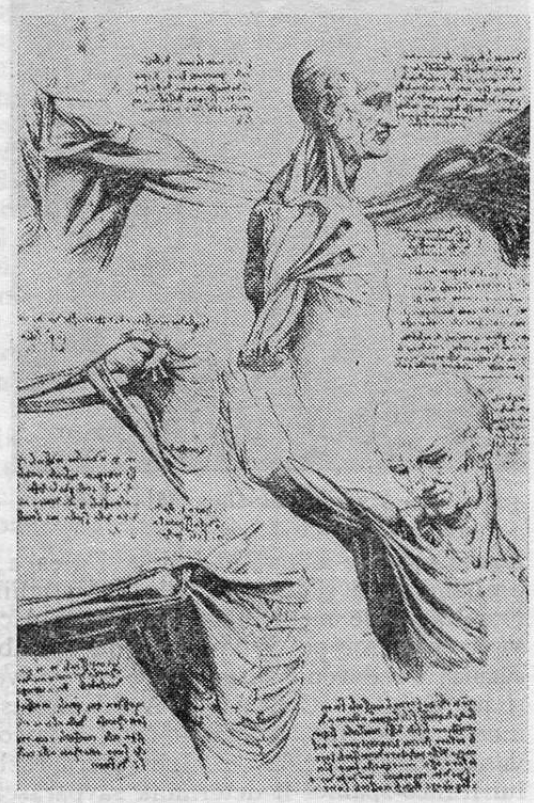


Fig. 3. — Reproducere după desenele anatomice ale lui Leonardo da Vinci (după John Chamberlaine, Londra, 1796).

1.1.5 VESALIUS ȘI ANATOMIA MODERNĂ

Cea *de-a doua mare perioadă* în istoria dezvoltării anatomiei, după pregătirea ei de către marii artiști ai Renașterii, începe în secolul al

XVI-lea prin punerea bazelor **anatomiei moderne** de către belgianul *Andreas Vesalius* (1514—1564). El s-a născut la Bruxelles şi încă din copilărie diseca pe animale şi îl interesa anatomia (fig. 4). A început studiile la Universitatea din

Fig. 4 — Andreas Vesalius (1514—1564).

Louvain, unde a învăţat latina şi greaca, dar o abandonază şi în 1533 reîncepe studiile la Facultatea de medicină de la Paris. Aici l-a avut profesor pe Sylvius (Jacques Dubois), căruia i-a devenit ulterior un mare adversar şi pe Guinter (Gonthier d'Andernachus) la îndemnul căruia, student fiind, descoperă vasele spermatice la om. Izbucnirea războiului franco-spaniol îl determină să părăsească, în 1537, Parisul, înainte de terminarea studiilor la facultate şi în acelaşi an, din Louvain, pleacă la Padua, unde continuă studiile. După absolvirea acestei renumite facultăţi, în 1539, la vîrsta de 25 de ani a fost numit profesor. Reluînd datele acumulate pînă la acea vreme şi verificînd prin disecţii amănunţite descrierile lui Galen, pe care îl combate, Andreas Vesalius aşează anatomia pe temelii noi, exacte şi ştiinţifice. El îşi executa singur desenele, iar mai tîrziu, ilustraţia lucrărilor i-a realizat-o prietenul său Van Calcar, pictor flamand, elev al lui Tizian. Andreas Vesalius elaborează în 1538 „*Tabulae anatomicae*" "(planşe anatomice"), pe baza unor disecţii menite să verifice afirmaţiile autorilor clasici, iar în 1534, publică valoroasa lucrare intitulată „*De humani corporis fabrica*". Aceasta a apărut în 7 cărţi cu peste 600 de pagini şi 300 de figuri. Ea cuprinde întreaga anatomie a omului şi se caracterizează prin înlăturarea tuturor concepţiilor greşite ale lui Galen, care au dominat anatomia timp de peste un mileniu (fig. 5). Vesalius a încercat în această lucrare să dea o interpretare funcţională formelor anatomice, a adus contribuţii originale, care l-au consacrat în istoria anatomiei şi a abordat unele probleme de practică medicală.

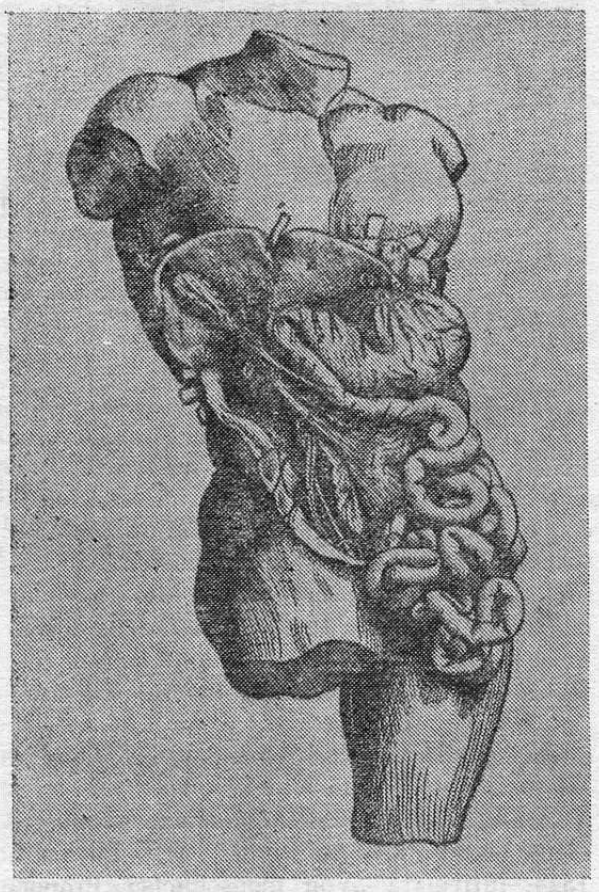


Fig. 5. — Organele abdominale cu ficatul reprezentat normal şi contrar ideilor lui Galen (după Andreas Vesalius).

Lucrarea a fost editată la Basel, unde se află și astăzi un schelet uman montat de Vesalius. Evitînd conflictul cu inchiziția, în lucrare face descrieri riguros științifice și are foarte puține erori în raport cu cunoștințele de astăzi. De asemenea, el a revizuit *terminologia anatomică*, afirmînd că „multitudinea denumirilor face descrierea subiectului deosebit de anevoioasă". În acest sens a scos cuvintele de origine arabă și cele care foloseau latina evului mediu, a tradus unele denumiri grecești în limba latină, încercînd să realizeze o nomenclatură în latina clasică a lui Cicero și Caesar. După apariția altei lucrări, numită „Epitome", un rezumat al precedentei, a urmat o perioadă grea pentru Vesalius, de acuzații din partea celor care susțineau concepțiile lui Galen, fapt care l-a determinat să abandoneze catedra de anatomie de la Padua și să se dedice, în ultima parte a vieții, practicii medicale la diverse curți regale europene. Cu toate acestea, în 1564, Vesalius a fost condamnat la moarte de către inchiziție, pentru motivul că ar fi autopsiat un nobil spaniol căruia nu i-au încetat bătăile inimii. A fost scăpat însă de regele Filip al II-lea și trimis în pelerinaj la Sfîntul mormînt, dar la întoarcere a naufragiat, în urma unei furtuni, pe insula grecească Zante, o insulă pustie, unde, în toamna lui 1564, a murit de foame. Alături de cele două lucrări, de numele lui Vesalius se leagă descrierea ligamentului inghinal, a sfenoidului, mandibulei, denumirea valvei mitrale a inimii, *corpus callosum* și multe alte formațiuni anatomice.

Anatomia în secolul al XVI-lea și al XVII-lea a fost dominată de opera și concepția lui Vesalius și continuată de elevii săi și de toți cei care au deținut catedrele de anatomie la Facultățile de medicină europene. La Padua, a urmat fostul protector al lui Vesalius, Realdo Colombo (1516—1559) care a scris „De re anatomica" (1558) și după el un alt strălucit elev al lui Vesalius, Gabrielle Fallopio (1525—1562), care, în 1561, a publicat „Observationes Anatomicae". El a descris canalul nervului facial și nervul coarda timpanului, canalele semicirculare, sinusul sfenoidal, vălul palatin, tuba uterină, o descriere corectă a organelor genitale externe etc. Bartolomeo Eustachio (1520—1574), la Roma, a descris dinții, tuba auditivă, mușchii mimicii, laringele, canalul toracic etc. El a efectuat cercetări de anatomie comparată și embriologie și a descris sistemul nervos vegetativ. La Bologna, Constantino Varolio (1543—1575) a descris și dat numele punții (puntea Varolio), iar Aranzius (1530—1589) a descoperit canalul de legătură dintre vena ombilicală și vena cavă inferioară, care îi poartă numele. La Basel, se remarcă Casparus Bauhinus (1560—1624, care a descris anomaliile rinichiului și vaselor renale, valvula ileocecală (Bauhin) etc. În Franța anatomia a rămas mai multă vreme tributară concepției învechite a lui Galen, prin conservatorismul lui Sylvius, rivalul lui Vesalius, și prin J. Riolan, tatăl și fiul. Prima carte de anatomie în limba franceză a scris-o chirurgul și anatomistul Ambroise Paré (1510—1571), respectiv „Anatomie universelle du corp humain" (Paris, 1561).

Marile progrese în cunoașterea structurii corpului uman din *secolul al XVII -lea* au avut la bază doi factori: *descoperirea circulației sîngelui*, în 1628, de către William Harvey (1578—1657) și *apariția microscopului*. Publicarea, în 1628, de către W. Harvey a lucrării *„Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguini in animalibus"*, a înlăturat definitiv concepția lui Galen despre circulația sîngelui și a pus bazele **fiziologiei moderne.** Anatomia pătrunde adînc în studiul vaselor sanguine și limfatice prin metoda injectărilor. Ruysch din Amsterdam (1638—1731) practică, din 1675, injecții vasculare, iar Asselli și J. Pecquet studiază vasele limfatice. Disecția a devenit o metodă curentă de studiu anatomic și a rămas o temă de atracție pentru artiști. Ea a fost imortalizată în acest secol în tabloul lui H. Rembrandt (1606—1669) intitulat „Lecția de anatomie a doctorului Tulp" (1632), în care îl prezintă pe anatomistul și chirurgul Nikolaus Tulp din Amsterdam demonstrînd medicilor disecția mușchilor antebrațului la un cadavru uman. Cu ajutorul microscopului, în 1661, Marcello Malpighi (1628—1694) descoperă capilarele, tubii (tubules) de legătură dintre artere și vene și începe descrierea structurii microscopice a organelor. Interesul pentru studiul vaselor sanguine îl duce pe Th. Willis (1621—1675) la descrierea arterelor de la baza encefalului (poligonul arterial Willis), iar Raymond Vieussens (1641—1715), la Montpellier, descrie, în 1705 și 1715, vasele cordului în mod amănunțit, glanda parotidă, limbul fosei ovale al peretelui interatrial, ansa simpaticului în jurul arterei subclaviculare etc. Tot în acest secol, Alfonso

Borelli (1608—1679) începe analiza fizico-matematică a mecanismului de funcțiune al articulațiilor și mușchilor, la om și alte vertebrate, punînd bazele **biomecanicii** prin lucrarea „*De motu animalium*" (1679). Anatomia funcțională a aparatului locomotor a fost dezvoltată în profunzime în secolele următoare și a adus un aport însemnat la fundamentarea *ortopediei moderne*. Descoperirea microscopului, în 1609, de Galileo Galilei (1564—1642), acest prim microscop fiind oferit în dar regelui Poloniei, i-a permis lui Robert Hooke (1635—1703), în 1665, să observe și să descrie, în „Micrographia", într-o felie subțire de plută, mici cavități pe care le-a numit **cella** sau **cellula,** care înseamnă „cămăruță", „compartiment", dînd astfel denumirea **celulei.** Ulterior, alți cercetători au descris primele celule animale, ca: globulele roșii ale sîngelui, fibra musculară striată, spermatozoidul sau spermia etc., dominînd în această etapă cercetarea materiei vii cu un microscop mai perfcționat de către olandezul Antony van Leeuwenhock (1632—1723). Descoperirea celulei a făcut posibil studiul structurii microscopice a organelor, iar mai tîrziu, în secolul al XIX-lea, elaborarea **teoriei celulare** și **apariția histologiei.**

1.1.6. DEZVOLTAREA ANATOMIEI ÎN SECOLELE XVIII—XX

În *secolele XVII —XX* anatomia și-a continuat dezvoltarea în strînsă corelație cu alte științe biologice și sub influența progreselor realizate în fizică și chimie. Elaborarea, de către C. Linné (1707—1778), a sistemului de clasificare a vertebratelor, lucrările lui Cuvier și enunțarea principiului lui Fritz Müller, sub denumirea de legea biogenetică fundamentală, de către E. Haeckel (1834—1919), potrivit căreia *ontogenia este recapitularea prescurtată a filogeniei*, a determinat apariția și dezvoltarea **embriologiei** și a **anatomiei comparate.** Totodată s-a pregătit terenul elaborării, în secolul al XIX-lea, de către Charles Darwin (1809—1882) și Wallace, a **teoriei originii și evoluției speciilor.** Afirmația lui Xavier Bichat (1771—1802), că „mașina generală a organismului este alcătuită din mașini particulare" formate din diferite țesuturi, a precedat teoria celulară. El a fost primul care studiind sistemul nervos vegetativ, a folosit pentru acesta denumirea de **sistem nervos autonom.** În secolul al XVIII-lea s-au remarcat numeroși anatomiști. Vicq d'Azyr (1748—1794) a descris fasciculul mamilotalamic, fisura orizontală a cerebelului etc. Albrecht von Haller (1708—1777) a evidențiat *rete testis*, a descris sinusul oblic al pericardului, a inițiat teoria miogenă a automatismului cardiac etc. Multe contribuții se leagă de numele lui G.B. Morgagni (1682—1771) și Antonio Scarpa (1747—1832), iar preocupările anatomice ale lui J.W. v. Goethe (1749—1832), care a funcționat ca profesor de anatomie la școala de desen, s-au materializat în descrierea osului intermaxilar și unele concepții idealiste de anatomie comparată. Descoperirea stetoscopului de către Laennec (1781—1826), a permis auscultația unor organe interne, lărgind sfera **anatomiei clinice** sau **anatomiei pe viu.** Este demn de remarcat faptul că la toate Universitățile existente, disecția se făcea sub formă de demonstrații într-o sală numită „Theatrum anatomicum", în care profesorul citea dintr-o carte, iar ajutoarele sau *prosectorii* arătau studenților ceea ce el citea. Abia la începutul secolului al XIX-lea studenții disecă ei înșiși, direct la cadavru, în săli de disecție special construite. Cu acest secol s-ar putea spune că a început adevăratul *învățămînt practic de antomie*. De asemenea, dacă în secolele precedente profesorii de anatomie se ocupau în egală măsură de practica medicală, de acum se dedică exclusiv învățămîntului și cercetării anatomice. Acest fapt, împreună cu perfecționarea aparaturii de cercetare, au stat la baza marilor realizări ale secolului al XIX-lea. F.H. Stanius (1808—1883) și K.G.L. Chr. Bergmann (1814—1865) la Rostock, dar și la alte Facultăți, noțiunile de anatomie se predau împreună cu cele de embriologie, anatomie comparată, cu cele despre celulă și țesuturi și de fiziologie. În embriologie, *teoria preformației*, postulată încă în timpul lui Aristotel, este combătută în a doua jumătate a secolului al XVIII-lea, la Petersburg, de K.F. Wolff (1733—1794), care, în 1759, a enunțat *teoria epigenezei*. Cercetarea în acest domeniu, a fost continuată în același oraș, în secolul următor, de Karl Ernst Baer (1792—1876), embriologul rus, care în 1827 descoperă *ovulul* mamiferelor sau *gametul feminin* în foliculul ovarian, acesta din urmă fiind descris încă de Reinier de Graaf (1641—1673) la Paris, sub numele de

folicul terțiar sau *foliculul de Graaf*. Mai tîrziu, W. Roux (1850—1924) pune bazele **embriologiei experimentale.** Perfecționarea microscopului în secolul al XIX-lea a avut ca efect adîncirea studiului structurilor anatomice și a dus la cea mai mare realizare a acestui secol, respectiv la punerea bazelor *teoriei celulare*, de către Matthias Schleiden (1804—1881) la plante și Theodor Schwann (1810—1882) la țesuturile animale. După cum se știe, Engels a pus pe același plan, ca valoare, descoperirea teoriei celulare, cu teoria originii și evoluției speciilor a lui Darwin și cu legea conservării materiei (Dialectica naturii). Odată cu teoria celulară, histologia s-a individualizat ca știință de sine stătătoare. Gîndirea mecanicistă a unui alt titan al științei acestui secol, Rudolf Virchow (1821—1902), părintele *anatomiei patologice*, care nu accepta evoluția și organismul ca un tot unitar format din celule în strînsă interpedendență, ci îl considera cantitativ drept o sumă de celule, fiecare cu viața ei proprie, nu a rezistat realității și logicii științifice. De un mare răsunet în acest secol a fost *inițierea*, de către Alfred Russel Wallace (1823—1913) și *fundamentarea*, de Charles Darwin (1809—1882), a teoriei originii și evoluției speciilor. Apariția, în 1859, a lucrării lui Darwin „Despre originea speciilor prin selecția naturală", a dat naștere darwinismului. Acesta a pus în discuția oamenilor de știință, a filozofilor și ecleziaștilor implicit *originea* și *descendența omului* prin creație „e nihilo" sau el este rezultatul unei îndelungate *evoluții*, care are la bază *selecția naturală*. În această etapă progresele în cunoașterea corpului uman le-au continuat mulți alți anatomiști. J.E. Purkynĕ (1787—1869) profesor la Praga, descoperă, în miocardul de oaie, rețeaua de țesut nodal care îi poartă numele, fără să fi reușit în acea vreme să-i precizeze funcțiile specifice de conducere a stimulilor contractili ai miocardului ventricular. Friedrich Gustav Jacob Henle (1809—1885) descrie ansa de la nivelul nefronului, ansa Henle, partea internă a rădăcinii părului etc. În Franța, anatomistul și clinicianul Jean Cruveilhier (1791—1874), militînd pentru importanța cunoștințelor anatomice, emite frazele pline de conținut adresate medicilor, care au devenit clasice: „*Je sais bien qu'on rencontre tous les jours des médecins qui soutiennent qu'on en sait toujours assez pour la pratique médicale, quand on connait la situation des organes, que la vie ne se mesure ni par le volume, ni par la densité, ni par les propriétés physiques des organes. Mais ou siègent les maladies? N'est-ce pas dans les organes? Et si vous ne connaissez pas les organes sains, comment connaîtrez-vous les organes malades?*" (1842). Johann Chr. Rosenmüller (1771—1820), anatomist și chirurg la Leipzig, descoperă recesul faringian din vecinătatea ostilului faringian al tubei auditive, ganglionul limfatic din lacuna vasculară etc. La Petersburg, Leopold Wenceslaw Gruber (1814—1890) a creat muzeul de anatomie. Universitatea de la Moscova a fost înființată în 1755, către sfîrșitul acestui secol a apărut Academia medico-chirurgicală de la Petersburg, iar la începutul secolului al XIX-lea Universitățile de la Kazan și Harkov. Dar, ca și în restul Europei, disecția corpului uman a fost multă vreme interzisă. Într-un timp, amfiteatrul de anatomie și muzeul au fost închise de către țarul Alexandru I. O contribuție însemnată la dezvoltarea anatomiei topografice și a chirurgiei a adus-o anatomistul și chirurgul Nikolai Ivanovici Pirogov (1810—1881). Cîteva decenii mai tîrziu, neurologul și anatomistul Vladimir Behterev (1857—1927) de la Leningrad, descrie unul din nucleii vestibulari și alte formațiuni din anatomia sistemului nervos. În a doua jumătate a secolului al XIX-lea a urmat o nouă serie de mari descoperiri în anatomie. Ludwig Aschoff (1866—1942) la Freiburg și japonezul Sunao Tawara (1873—1952), care a lucrat la Marburg și Tokio, descoperă nodul atrioventricular care le poartă numele, din care pleacă fasciculul descris în 1893 de Wilhelm His junior (1863—1934). În secolul nostru, respectiv în 1907, la un an după descoperirea nodului atrioventricular de cei doi autori amintiți, Arthur Keith (1866—1953) și M.W. Flack (1882—1931), la Londra, descoperă nodul sinoatrial, sediul principal generator și transmițător de stimuli contractili ai miocardului. Joseph Hyrtl (1811—1894), profesor de anatomie la Viena, perfecționează metoda injectărilor vasculare, iar M.Ph.C. Sappey (1810—1896), la Paris, descoperă venele paraombilicale. Marile realizări în anatomia sistemului nervos au început în 1873 cu descoperirea lui Camillo Golgi (1814—1926) prin acea „la reazione nera" (reacția neagră), prin care, cu săruri de nitrat de argint, impregnează

celula nervoasă cu prelungirile ei. Prin această descoperire a început totodată studiul legăturilor dintre neuroni; sînt ele legături de continuitate sau de contiguitate? În acest fel, s-au pus bazele *teoriei neuronale* a sistemului nervos de către contemporanii lui Golgi, iar Golgi și adversarul său, Ramón y Cajal, obțin în 1906 premiul Nobel pentru medicină. În 1882, Karl Weigert (1845—1904) colorează pentru prima dată teaca de mielină a fibrelor nervoase, făcînd posibilă descoperirea, mai tîrziu, a fsciculelor și tracturilor nervoase din substanța albă a nevraxului. Aceste două descoperiri, spunea R. von Kölliker (1817—1905) sînt cele mai importante cuceriri în cunoașterea sistemului nervos. Un alt progres l-a constituit punerea la punct, de F. Nissl (1860—1919), la Heidelberg, a metodei de colorare cu coloranți bazici de anilină a tigroidului sau corpusculilor Nissl, pe care marele neurolog român Gh. Marinescu (1863—1938) i-a numit substanța cromatofilă a celulei nervoase și despre care electronomicroscopic se știe astăzi că sînt poliribozomi. În 1903, Ramón y Cajal, anatomist la Barcelona și Madrid (1852—1934), pune în evidență, prin impregnare argentică, neurofibrilele, descrie *sinapsele* axosomatice și axodendritice, fiind unul din *fondatorii teoriei neuronale*. În cercetarea experimentală a sistemului nervos, Augustus Volney Waller (1816—1870), care a lucrat la Bonn, Birmingham și Geneva, descoperă degenerescența fibrei nervoase distal de secțiune, deci capătul despărțit de pericarion (corpul celulei nervoase), numită *degenerescență walleriană* sau *anterogradă*. Mulți alți anatomiști și neurologi și-au înscris ulterior numele alături de acești întemeietori ai **neuroanatomiei** și neurologiei moderne.

În dezvoltarea, în această etapă, a anatomiei, cît și în cea care a urmat, pînă în zilele noastre, a început, și mai tîrziu s-a fundamentat, analiza și studiul funcțional al structurilor anatomice, punîndu-se bazele **anatomiei funcționale.** Ea a început cu Wilhelm Roux (1850—1924) care a introdus, lucrînd cu inginerul Karl Culmann, *studiul mecanostructurilor*, obținînd în 1916 premiul Nobel. De asemenea, L. Aschoff a emis ideea, iar Alfred Benninghof (1890—1953), la Kiel și Marburg, introduce în anatomie noțiunea *de sistem funcțional.* În anatomia comparată, Carl Gegenbaur (1826—1903) dezvoltă concepția evoluționistă, iar H. Braus (1867—1924) și urmașul său Curt Elze aduc mari contribuții la dezvoltarea anatomiei funcționale la om, timp în care, la noi în țară, o introducea Fr. Rainer. În această perioadă au început să apară și marile tratate de anatomie. Henry Gray, la St. George's Hospital din Londra, editează în 1858 tratatul ajuns astăzi la a 35-a ediție. Paul Poirier și A. Charpy, în Franța, urmați de L. Testut, R. Grégoire și Paitre, de Rouvière, elaborează marile tratate de anatomie franceze. În limba germană apar tratatele lui Braus și Elze, Benninghof, Pernkopf, Lanz și Wachsmuth etc., în limba rusă ale lui V. Tonkov și Sinelnikov și altele. Anatomia umană contemporană, biologică și funcțională, împletită cu anatomia pe viu și anatomia radiologică a devenit, după cum spunea Fr. Rainer, „știința formei vii".

1.2. ANATOMIA ÎN ȚARA NOASTRĂ

Istoria anatomiei în țara noastră, a cunoașterii structurii și formei corpului uman, arată că ea s-a dezvoltat în strînsă relație cu *practica medicală* pe pămîntul românesc și evoluția acestor cunoștințe se înscrie în aceleași două mari perioade descrise mai sus.

1.2.1 CONSTITUIREA LIMBAJULUI MEDICAL

Din prima perioadă dovezile cele mai sigure le constituie termenii anatomici folosiți de strămoșii noștri, termeni de origine dacică, o parte din limba slavă și cei mai mulți din limba latină și greacă. De origine dacică ar fi termenii de ceafă, buză, grumaz etc. Din limba slavă s-au împrumutat mai puțini termeni anatomici și mai mulți din limbajul medical popular, cum sînt termenii: boală, pojar, a îngriji, leac, rană și alții. Mulți termeni, dintre care majoritatea tot din limbajul medical popular, s-au preluat din limba greacă: lepră, podagră, ciumă, oftică, abces sau buboi, tifos, splină etc. Majoritatea termenilor anatomici și ai limbajului medical, popular s-au preluat însă din limba latină: cap, ochi, limbă, mînă, picior, plămîni, rinichi, vînă, arteră, sînge, sănătos, a vindeca, a se naște, a muri, guturai, pîntece etc. Ulterior, datorită progreselor practicii medicale, în țara noastră se dezvoltă *terminologia anatomică* și *limbajul medical cult*, în care se mai păstrează unii din termenii vechi, după cum se va vedea, apare și se dezvoltă și în țara noastră tendința de adoptare a *Nomenclaturii Anatomice Internaționale* sau **Nomina Anatomica,** exprimată numai în *limba latină.*

Anatomia modernă, ca știință a formei și structurii corpului uman, își începe dezvoltarea în țara noastră în secolul al XIX-lea, odată cu înființarea primelor școli de medicină. Inițial, mulți tineri din Țările românești, Banat și Transilvania au studiat medicina la Universitățile din vestul Europei, încă pe timpul lui Andreas Vesalius. Dovada o constituie cărțile străine de Anatomie găsite în bibliotecile din țara noastră, începînd chiar cu *„De humani corporis fabrica"* a lui Vesalius. Un exemplu se găsește în biblioteca Institutului Dr. I. Cantacuzino din București, adus fiind de la Paris. M. Ionescu citează și alte exemplare. Unul, existent în biblioteca muzeului „Bruckenthal" din Sibiu, altul, în biblioteca Batthyaneum din Alba Iulia, care este o reeditare pentru studenți a cărții lui Vesalius din 1552, și altul la Tîrgu Mureș, căruia îi lipsește foaia de titlu, nefiind original, dar se bănuiește că ar fi un exemplar al aceleiași cărți. Același autor afirmă că Lazarus Hebraeus de Frigeis (Frigyes) din Transilvania, student la Padua și prieten cu Andreas Vesalius, l-a ajutat pe acesta la traducerea termenilor anatomici în limba ebraică. Primul material scris la noi în țară, privind *circulația sîngelui*, aparține lui Al. Mavrocordat, dar în secolul al XIX-lea, odată cu înființarea școlii de medicină, apar în scop didactic și alte cărți.

1.2.2. APARIȚIA ȘCOLII MEDICALE ROMÂNEȘTI

După cum este cunoscut, învățămîntul medical românesc a luat naștere în anul 1842, odată cu înființarea, de către *Dr. Nicolae*

Kretzulescu (1812—1900) a *„Școlii de mică chirurgie"*, pe lîngă Eforia Spitalului Colțea, în timpul domniei lui Alexandru Ghica. La această școală, cu durată de 2 ani, se învăța „meșteșugul felceriei și bărbieriei", „în anul cel dintîi, învățîndu-se elementurile de anatomie, fiziologie și teoria hirurgiei celei mici, iar în cel de-al doilea te vor deprinde ucenicii la practica acestor operații". N. Kretzulescu (fig. 6), directorul școlii, a studiat la Facultatea

Fig. 6. — Nicolae Kretzulescu (1812—1900).

de Medicină de la Paris (1835—1839), fiind influențat în perioada studiilor sale de marile progrese ale medicinei și biologiei din secolul al XIX-lea. Ulterior, Claude Bernard a pus bazele *medicinii experimentale*, a apărut „Originea speciilor" a lui Darwin și a început epoca descoperirilor lui Pasteur. La București, ajutat de Dr. Carol Davila, a militat pentru înființarea Facultății de Medicină. Pentru învățămîntul de anatomie el a scris cu litere chirilice, inspirat după tratatele franceze, cartea intitulată „Manual de Anatomie descriptivă" (1843), prima lucrare românească de anatomie. Aceasta a fost reeditată și ulterior refăcută și publicată în trei volume (1887). N. Kretzulescu are merite și în alte domenii ale culturii și științei românești. A fost primul președinte al Societății Medicale Științifice, prima asociație științifică a medicilor din Țara Românească. De asemenea a militat pentru întemeierea Ateneului Român și a Academiei Române. Numele acestui prim dascăl de anatomie din țara noastră este înscris în semn de omagiu pe frontispiciul primei săli de disecție de la parterul Facultății de Medicină din București.

În această perioadă de început a învățămîntului de medicină, în Transilvania și Banat, s-a răspîndit cartea de anatomie, scrisă în limba română cu litere chirilice, a lui Pavel Vasici Ungureanu, intitulată „Antropologhia sau scură arătare despre om și însușirile sale", apărută la Buda, în 1830.

Alături de N. Kretzulescu, în Țările Române, o contribuție importantă la dezvoltarea învățămîntului medical și în cadrul său a celui de anatomie, a adus-o *Doctorul Carol Davila* (1828—1884). El a fost adus în Țara Românească din Franța, în timpul domniei lui Barbu Știrbei, în anul 1853, pentru organizarea serviciului sanitar al armatei. La sosirea în București, Carol Davila a fost numit medic al oștirii, iar în 1855 cere domnitorului să aprobe unirea Școlii de mică chirurgie de la Filantropia cu Școala de mică chirurgie militară de la Mihai Vodă. În acest fel a înființat *Școala de mică chirurgie* sau de felceri de la Spitalul oștirii din Mihai Vodă (1855), la care Dr. Gh. Polizu a predat anatomia și fiziologia, iar C. Davila (fig. 7) a înființat o *bibliotecă medicală* și *primul muzeu de anatomie*, la Colțea, numit „Stabilimentul anatomic".

În 1856 a obținut aprobarea transformării Școlii de mică chirurgie în *Școală de chirurgie* cu durata de studiu de 4 ani și programă analitică după modelul celei a școlii secundare de medicină din Franța. El era director al școlii și, ca profesor, preda clinica medicală, cursul de bandaje și aparate de fracturi, conducerea *lucrărilor practice de anatomie* și excursiile botanice, iar mai tîrziu a predat și chimia. Tot el a propus crearea, și în 1860, împreună cu horticultorul Ulrich Hoffmann, a început plantarea grădinii botanice de la Cotroceni, arătînd că „flora României poate răspunde în mare parte trebuințelor medicale". La Școala de chirurgie disecțiile se făceau în semestrele de iarnă în primii 3 ani de studii. În 1857, Davila și Kretzulescu reușesc să transforme această

școală în *Școală națională de medicină și farmacie*, care, în 1857 a fost recunoscută de Franța și în 1958 de Italia. La această școală au venit la studii, încă de la început, tineri din Transilvania, Moldova și din țările balcanice vecine. După Unirea Principatelor, pentru care a militat împreună cu patrioții români, Al.I. Cuza, pe lîngă alte funcții,

Fig. 7. — Carol Davila (1828—1884).

l-a numit pe C. Davila, directorul școlii. În 1860 el l-a adus din Franța, ca șef al lucrărilor de anatomie și director al muzeului, pe Alphons Lebiez. Încă în 1859, școala a fost mutată în localul nou al Spitalului Militar Central, unde dispunea de săli de disecție, muzeu de anatomie și bibliotecă. Ulterior, acestea s-au mutat la Spitalul Colțea, în care s-a construit Amfiteatrul de anatomie, în care se făcea și învățămîntul de clinică medicală și chirurgicală. Anatomia, care a devenit din 1857 o disciplină bine definită, a fost predată de Dr. Gh. Polizu. Din 1864, la Școala națională de medicină și farmacie au fost admiși și elevi civili. Amintim că unul dintre copiii lui C. Davila a fost dramaturgul Alexandru Davila, autor al piesei „Vlaicu Vodă".

1.2.3. ÎNFIINȚAREA FACULTĂȚII DE MEDICINĂ DIN BUCUREȘTI

În 1867 a apărut decretul de înființare a *Facultății de Medicină din București*, care a intrat în funcțiune în 1869. Decanatul facultății era în palatul Universității inaugurat și el în același an. Din 1869, funcția de decan a deținut-o, timp de 10 ani, Gh. Polizu. În timpul războiului de independență, C. Davila și studenții Facultății au adus o însemnată contribuție patriotică, unii dintre ei jertfindu-se pe cîmpul de luptă sau la ambulanța sanitară de la Grivița. C. Davila a decedat în 1884. Numele său a fost dat în semn de omagiu unei săli de disecție a Catedrei de anatomie, iar după inaugurarea, în 1901, a actualului local al Facultății de Medicină, poporul român i-a cinstit memoria ridicîndu-i, pe un postament de granit, statuia de bronz din fața facultății, realizată de sculptorul Carol Storck, în atelierele Școlii de arte și meserii. La inaugurarea monumentului, în memoria lui C. Davila, s-a pus o placă omagială din bronz din partea medicilor și farmaciștilor bulgari, absolvenți ai Facultății de Medicină din București. În anul 1903, cînd s-a inaugurat acest monument, un bust al lui C. Davila, realizat de sculptorul Constantin Brîncuși, a fost ridicat în incinta Spitalului Militar Central.

Învățămîntul de anatomie din București a avut mulți reprezentanți iluștri, dintre care unii, mari șefi de școală, au adus o importantă contribuție la dezvoltarea învățămîntului medical din țara noastră și la afirmarea sa pe plan internațional.

După Nicolae Kretzulescu, primul profesor de anatomie a fost *Gheorghe Polizu* (1819—1886). El a studiat medicina la Berlin, unde, în 1845, a obținut titlul de doctor (fig. 8). Reîntors în țară, din 1857, a predat anatomia la Școala națională de medicină și farmacie condusă de Carol Davila, iar în 1869 a fost numit profesor definitiv de anatomie la Facultatea de Medicină, unde, din decembrie 1869 pînă în 1880, cînd s-a pensionat, a funcționat ca decan al Facultății. Între anii 1861 și 1869, Gh. Polizu a predat, la Școala națională de medicină, cursul de clinică medicală, timp în care anatomia a fost predată de *Ludovic Fialla* (1831—1910), profesor de histologie, născut în Ungaria. Ca specialist și director al muzeului de la Colțea, între anii 1865—1866, a funcționat și Dr.I. Koperniki,

de origine poloneză, care a studiat anatomia la Kiev. În activitatea sa la anatomie, prof. Gh. Polizu a scris o carte de anatomie descriptivă, cu scurte notițe fiziologice, „care deslușesc lămurit tot ce se petrece în om" (1859), inspirat după tratatul lui Hyrtl, și un atlas de fiziologie (1860).

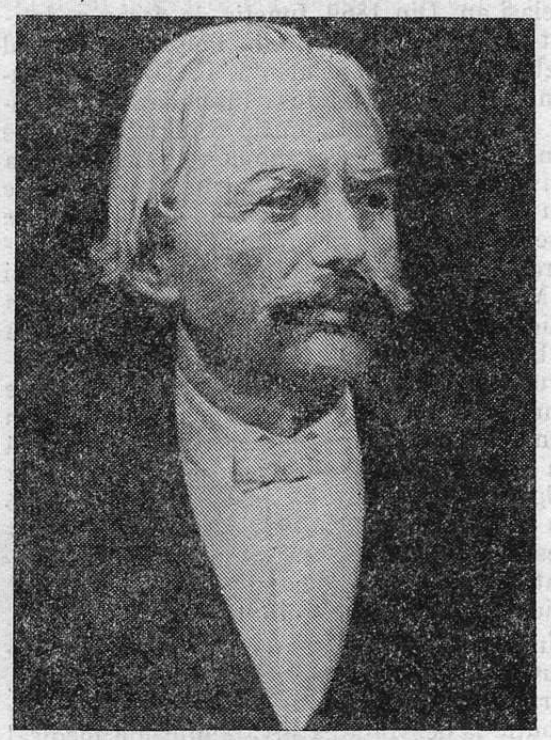


Fig. 8. — Gheorghe Polizu (1819—1886).

La Catedra de anatomie îi succede lui Gh. Polizu, profesorul *Paul Petrini* (1847—1924), fost elev al Școlii naționale de medicină și farmacie, care, în 1867, a fost trimis la Paris, unde, în 1871, a obținut titlul de doctor în medicină. În țară, a fost numit, în 1873, șef al lucrărilor practice de anatomie, iar după 6 ani, odată cu pensionarea lui Gh. Polizu, a devenit profesor titular al Catedrei de anatomie, funcție pe care a deținut-o timp de 39 de ani, respectiv pînă în 1919, cînd s-a pensionat. În timpul său Facultatea de Medicină, mutîndu-se în localul nou, profesorul Paul Petrini s-a ocupat de organizarea catedrei, care a obținut cele 2 săli de disecție de la parter cu dependințele lor, sala bibliotecii catedrei și o sală pentru muzeul de anatomie, actualmente sala de Consiliu a facultății. Încă din acea vreme biblioteca a fost dotată cu manuale și atlase, iar muzeul a fost înzestrat cu piese anatomice, dintre care unele au fost aduse de la Paris, iar altele preparate de asistenți și de studenți. Ulterior muzeul a fost îmbogățit cu noi preparate. În acea vreme nu exista încă un serviciu de cadavre, acestea fiind injectate în curte și conservate în subsolul sălilor de disecție. În timpul profesorului Paul Petrini a început și cercetarea științifică a Catedrei de anatomie, modestă și bazată mai ales pe cazurile întîlnite în sălile de disecție. Tot în acel timp s-au realizat primele teze de doctorat în catedră.

În învățămîntul de anatomie de la București, încă de la începuturile sale, programa cursurilor Școlii naționale de medicină și farmacie cuprindeau, ca disciplină de sine stătătoare, anatomia topografică și chirurgia operatorie. Ea a fost predată mai întîi de *Dr. Nicolae Turnescu* (1819—1890), sub denumirea de „Prescurtarea anatomiei pe regiuni și disecție" și de „Mică chirurgie" sau „Bandaje și aparate de fracturi", la Spitalul oștirii și ulterior, la Facultatea de Medicină. În această perioadă un anumit timp anatomia topografică a predat-o Dr. Gh. Polizu, ajutat de Alphons Lebiez. Dr. N. Turnescu a obținut titlul de doctor în medicină în 1853, la Paris. El a ținut cursurile de anatomie topografică și chirurgie operatorie pînă în anul 1881, cînd a trecut la Clinica de chirurgie și în 1884. s-a pensionat. Urmașii lui N. Turnescu au donat Facultății de Medicină casa lor de pe str. Dionisie Lupu 37, în care se află astăzi Rectoratul Institutului de Medicină și Farmacie din București.

Profesorului N. Turnescu i-a urmat, prin susținerea concursului de profesor provizoriu la Catedra de medicină operatorie și anatomie topografică, în 1881, *Dr. Constantin Dimitrescu-Severeanu* (1840—1930), care, în 1884, a fost confirmat profesor definitiv. În 1886 el a trecut la Clinica chirurgicală de la Spitalul Colțea, unde a creat o puternică școală de chirurgie. S-a născut în satul Cerneți din Mehedinți și după terminarea școlii primare la Turnu Severin a devenit un strălucit elev al lui C. Davila. În 1862, prin concurs, a obținut o bursă de 2 ani la Paris, după care s-a întors în țară ca doctor în medicină. Îmbolnăvindu-se de un flegmon amigdalian, C. Davila a fost operat de C. Dimitrescu-Severeanu, apropiatul său elev. La pensionarea sa, în 1911, a primit titlul de profesor onorific.

În anul 1881, a ocupat prin concurs, postul de profesor la Catedra de fiziologie, devenit vacant prin retragerea Dr. Obedenaru, profesorul *Athanasie Demosthen* (1846—1925), care, în anul următor, a fost numit șeful diviziei chirurgicale de la Spitalul Militar Central. În anul 1885 el demisionează de la această catedră și ocupă postul de profesor la Catedra de chirurgie operatorie. S-a născut la Brăila și a urmat Școala națională de medicină și farmacie din București, unde, după licență, obținută în 1870, este trimis cu bursă la Montpellier, pentru doctorat în medicină. Reîntors la București a predat chirurgia operatorie, anatomia topografică și a activat și pe linie militară, ca general medic. În această calitate el a organizat Institutul medico-militar și a fondat Revista sanitară militară. A participat în 1877—1878 la războiul de independență, fiind unul dintre primii care a introdus folosirea pansamentului individual în plăgile de război. În învățământul de anatomie topografică și chirurgie operatorie are merite prin introducerea, la lucrările practice, a obligației studenților de a efectua un anumit număr de operații pe cadavru. Din anul 1900, în urma separării disciplinelor de anatomie topografică și chirurgie operatorie, A. Demosthen predă, pînă în 1919, chirurgie operatorie.

Fig. 9. — Thoma Ionescu (1860—1926).

1.2.4. MODERNIZAREA ÎNVĂȚĂMÎNTULUI ANATOMIC ROMÂNESC

O etapă nouă în dezvoltarea învățământului de anatomie și concomitent de chirurgie, în țara noastră, o constituie apariția ilustrului dascăl *Thoma Ionescu* (1860—1926) prin care medicina românească se impune în mod strălucit pe plan internațional (fig. 9). După chemarea, printr-o lege specială, în 1887, la conducerea unor catedre ale Facultății de Medicină din București, a bacteriologului și anatomopatologului Victor Babeș, a internistului Nicolae Kalinderu și a chirurgului Gheorghe Assaky, în anul 1895 Thoma Ionescu este chemat la Catedra de anatomie topografică și chirurgie operatorie. Acestor savanți li se alătură Gheorghe Marinescu, Ion Cantacuzino și alții, cu ale căror opere și școli de medicină pe care le-au format se poate spune că a început *epoca creației științifice* a medicinii românești. Th. Ionescu s-a născut la Ploiești în 1860 și după ce trece bacalaureatul la liceul „Sf. Sava" din București, în 1878, se înscrie la Facultatea de Medicină din Paris unde, după un an, a devenit și student al Facultății de Drept, pe care, deși a absolvit-o, nu a profesat-o ulterior. Încă din timpul studenției și mai ales după stagiile de externat și internat la care se clasifică printre cei mai buni studenți, el se arată ca un pasionat și neobosit căutător al unor mijloace noi de luptă împotriva suferinței și a morții. În 1887, după publicarea primei sale lucrări științifice, în care era vorba de un „panarițiu tuberculos", unde examenul bacteriologic pune în evidență bacilul Koch recent descoperit. Th. Ionescu se prezintă la concursul de *ajutor de anatomie*, reușind primul. În 1890 s-a prezentat la concursul de *prosector definitiv* de anatomie al Facultății de Medicină din Paris, prezidat de profesorul Guyon. Concursul se întrevedea a fi foarte greu, cu mulți candidați, la care președintele comisiei dorea să admită un candidat de naționalitate franceză, dar, prin probele susținute, el s-a ridicat mult deasupra celorlalți concurenți, reușind întîiul. Profesorul Guyon a fost nevoit să cedeze și, felicitîndu-l

pe „tînărul valah", i-a prevăzut o strălucită carieră didactică și clinică. În 1889, pentru studiul său original de 300 de pagini privind *„Herniile interne retroperitoneale"*, a obținut marele premiu Laborie" al Academiei de Medicină din Paris. În 1892 și-a susținut teza de doctorat cu un studiu privind *Evoluția intrauterină a colonului pelvin"*. În același an reușește primul la concursul de agregat de anatomie la aceeași Facultate. Trimis într-o călătorie de studii în Austria și Germania, de către Ministerul Instrucțiunii Publice din Franța, la Berlin, l-a întîlnit pe profesorul Waldayer, care, cunoscîndu-i lucrările publicate, a rămas uimit cît de tînăr este și cît de mari sînt realizările sale în știință. În 1894, Poirier și Charpy îi încredințează să scrie, în marele lor *Tratat de anatomie umană*, partea de *„Anatomie a tubului digestiv"*, pe care acesta o redactează în 400 pagini. Succesele sale în Franța determină juriul, instituit la Iași și Consiliul Facultății de Medicină din București, să voteze în unanimitate crearea, în 1884, a unei Catedre pentru Th. Ionescu. În 1895, renunțînd la cetățenia franceză obținută în 1889, el vine la București unde ia direcția Institutului de anatomie topografică și chirurgie experimentală și a Clinicii chirurgicale de la Colțea. Programul, care prevedea dezvoltarea școlii pe care a inițiat-o, cuprindea: înființarea *Revistei de chirurgie*, înființarea *Societății de chirurgie* legătura între Clinica chirurgicală și Institutul de anatomie topografică și chirurgie experimentală și participarea la congresele științifice. Th. Ionescu s-a înconjurat de colaboratori valoroși ca: I. Iacobovici, Amza Jianu, Ernest Juvara, Dimitrie Gerota, Traian Nasta, care, la rîndul lor, au creat școli de anatomie și chirurgie. Îmbinînd magistral cercetarea antomică și cea chirurgicală, el aduce contribuții importante la rahianestezia înaltă, cu care face demonstrații în America, la Rochester, în Clinica fraților Mayo (în incinta căreia i s-a ridicat și un bust). De asemenea prezintă pentru prima dată, în 1905, la Congresul internațional de chirurgie de la Bruxelles, principiile rezecției gastrice înalte; recomandă limfadenectomia lărgită a pelvisului în operația Wertheim; publică, împreună cu D. Gerota lucrarea *„Anatomia simpaticului cervical"*; abordează, cu Victor Gomoiu, chirurgia anginei pectorale și participă la numeroase congrese internaționale, între care, la Congresul internațional de medicină de la Moscova (1897) etc. La Institutul de anatomie topografică și chirurgie experimentală a creat 3 secții de cercetare: secția I de *anatomie comparată*, secția a II-a de *anatomie topografică* și secția a III-a de *chirurgie experimentală*. Împreună cu Victor Babeș și Nicolae Kalinderu, în 1896, întemeiază revista „Archives des sciences mèdicales", care apărea la Paris și la care colaborau oameni de știință români și străini. În țară, în 1897, înființează prima revistă românească pe o specialitate medicală: *Revista de chirurgie*. Între anii 1906—1912, 1921—1922 și 1925—1926, Th. Ionescu a deținut funcția de decan al Facultății de Medicină din București, iar în anii 1912—1915, pe cea de rector al Universității bucureștene. A decedat la vîrsta de 66 ani, în 1926, printr-un acces de angină pectorală.

În istoria învățămîntului de anatomie din țara noastră, alături de Thoma Ionescu, se înscrie la loc de cinste numele lui *Francisc I. Rainer* (1874—1944), un mare savant și creator de școală (fig. 10), care a dat țării din școala sa. peste 20 de profesori universitari și pe primul

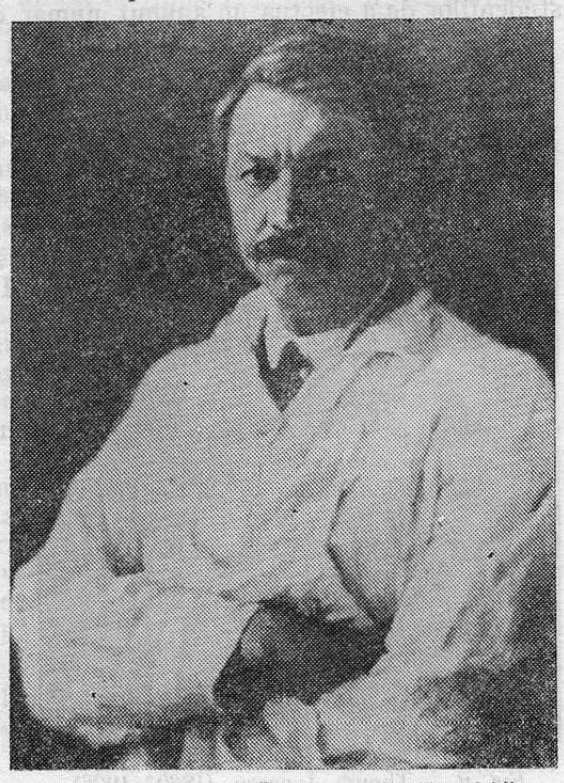


Fig. 10. — Francisc I. Rainer (1874—1944).

român laureat al premiului Nobel, George E. Palade. El s-a născut în comuna Rohozna din Bucovina, de unde vine la București împreună cu părinții, urmînd liceul și Facultatea de Medicină. Atras de munca de laborator, Fr.I. Rainer a lucrat încă din timpul studenției în laboratorul de histologie al profesorului Obregia și în cel de anatomie patologică al lui Victor Babeș. După absolvirea facultății, o perioadă de 17 ani a condus laboratorul de anatomie patologică al clinicii de la Colțea, pînă cînd, în 1913, a fost chemat ca profesor de anatomie la Facultatea de Medicină din Iași. În 1920, după pensionarea lui Paul Petrini, a preluat Catedra de anatomie de la București, pe care a condus-o timp de 22 de ani, respectiv pînă în 1942, cînd s-a pensionat. La Iași și București, Fr.I. Rainer a creat două școli puternice de anatomie, a căror activitate se caracterizează prin orientarea științifică nouă dată în acest domeniu al morfologiei, orientarea cu totul diferită de concepția pur descriptivă ce stătea la baza anatomiei pînă la acea dată. Preocupat de-a lungul mai multor decenii de corelația dintre *materie* și *viață*, Rainer a introdus și a dezvoltat, în anatomia românească, *concepția structurilor funcționale*, abia inițiată în Germania de Wilhelm Roux, J. Wolff, H. Triepel, A. Fick și alții. Prin dezvoltarea concepției **anatomiei funcționale** se pun bazele determinismului cauzal al faptelor de observație macro- și microscopică și se înlătură însușirea, doar ca simple acte de memorie, a formațiunilor anatomice din structura corpului uman. Susținînd că descripția singură a formațiunilor anatomice nu constituie o știință, el căuta să pătrundă esența structurilor prin interpretarea lor cauzală. Totodată, analizînd în permanență legătura inseparabilă dintre structură și funcție, Fr. Rainer a emis postulatul înscris pe frontispiciul sălilor de disecție de la Iași și București, în care afirma că „**Anatomia este știința formei vii**". El a abordat în anatomie legătura dintre structură și funcție, nu numai în *ontogeneză*, ci și în cursul evoluției speciei sau al *filogenezei*. În etapa de început a carierei sale profesorale, el scria undeva în jurnalul său: „Trebuie să fac pe studenții mei să simtă adînc că viața speciei este doar o parte relativ mică a vieții de pe planeta noastră, că ontogeneza este doar o părticică din filogeneză"; ființele, spunea el, sînt „organisme istorice". El dezvoltă în acest fel **embriologia** sau **anatomia dezvoltării, anatomia comparată** și **antropologia.** Pregătirea sa temeinică în embriologie, anatomie comparată și antropologie, a desăvîrșit-o prin numeroase călătorii de studii și vizite de lucru la Institutele de anatomie ale profesorilor O. Hertwig și Waldayer, la Institutul de oceanografie din Palma de Mallorca sau în Grecia. În știință era dotat cu un discernămînt profund, fiind excesiv de minuțios în observarea faptelor și spre a evita ideile preconcepute sau observațiile pripite, folosea la maximum, ca metodă de lucru, *experimentul*. Printre lucrările sale, nu multe la număr, din cauza exigenței cu sine însuși, dar de valoare incontestabilă, se pot cita: descoperirea ganglionilor limfatici subepicardici, prin care a intrat în literatura internațională; resorbția cartilajului în procesul osificării; originea embriologică a musculaturii perineale; structura funcțională a derivatelor mezenchimale; dura mater, periostul, pericardul fibros; determinismul diverticulilor duodenali; tractul iliotibial și altele, inspirate de el elevilor săi. Catedra de anatomie devine prin Fr. Rainer un important centru al cercetării morfologice. O mare atenție a acordat-o bibliotecii catedrei, pe care a înzestrat-o cu tratate valoroase și periodice, ea devenind un mic centru de documentare nu numai pentru personalul catedrei, ci și pentru mulți alți cercetători din țară. Pentru învățămîntul de anatomie a creat noi săli de disecție, la subsolul facultății, a unit cele două săli de disecție de la parter printr-o construcție în care, după 1977 s-a reorganizat muzeul de anatomie și embriologie al catedrei, a realizat un modern serviciu de cadavre, un laborator de anatomie radiologică, a pregătit baza materială pentru *lucrările practice de embriologie* cu studenții, a înființat *laboratorul de microscopie* și în final a creat *Institutul de antropologie*, în care a realizat una din cele mai mari colecții de cranii din lume și o frumoasă colecție de embrioni, pregătiți pentru cercetarea microscopică. Ca pedagog, Fr. Rainer s-a străduit să construiască din el însuși un model de cum trebuie să fie un profesor. Cursurile ținute studenților, într-o frumoasă limbă românească, erau bogate în conținut și amplu ilustrate, fapt care atrăgea un mare număr de studenți de la alte facultăți ce veneau să le audieze. El a militat intens pentru contopirea catedrelor de anatomie descriptivă sau sistematică și anatomie topografică, anatomia fiind una și aceiași. Cău-

tînd să se apropie de acest mare anatomist spre a-l cunoaşte, nu numai din conferinţele lui publice, profesorul I. Zamfirescu, în 1945, spunea despre el: „Îmi amintesc ce puternic m-a impresionat inscripţia de pe frontispiciul Institutului lui Fr. Rainer: „anatomia este ştiinţa formei vii". Există uneori formule fericite, care, în puţine cuvinte şi cu cea mai deplină simplitate, rezumă doctrine, adevăruri şi crezuri de viaţă. În această formulă trăieşte Fr. Rainer în toată complexitatea şi totodată armonia fiinţei lui, adică şi Rainer profesorul unit cu Rainer savantul, precum şi Rainer omul, unit cu Rainer umanistul. Prin urmare, anatomia nu este ştiinţa pieselor moarte, reprezentate strict pe planşe sau intinse inert pe masa de disecţie, ci o ştiinţă a vieţii, cu formele şi funcţiunile menite să realizeze şi să exprime viaţa ca atare. Imaginea de cadavru îmi devenea dintr-o dată mai puţin grotescă. Mai mult decît atîta, stăruind pe linia de gîndire începută, această imagine capătă transfigurări puternice, pentru ca în cele din urmă să recunosc în ea o demnitate adîncă şi aproape sacră. Mai tîrziu, după ce l-am auzit la prelegeri şi l-am urmărit pe Rainer, explicînd studenţilor la masa de disecţie, lămurirea mea a fost deplină. *„Cadavrul trebuie să servească, nu la cunoaşterea cadavrului, adică a unei materii care mai păstrează doar o formă îngheţată a organizării sale, ci a omului viu, a omului care se mişcă, gîndeşte şi îşi ţese neîntrerupt destinul.* Piesa are rost doar în măsura în care ne ajută să integrăm totul viu şi funcţional din care face parte. Orice amănunt cadaveric ne poate pune pe urma unor fapte de viaţă, fapte indestructibile în unitatea şi curgerea lor. Studiem pe cadavru, pentru că nu putem purta toată investigaţia de care avem nevoie pe omul viu; *dar idealul ar fi tocmai acesta, să studiem pe viu, să surprindem forma în mersul ei spre realizare, nu în oprirea ei ireversibilă*".

Elevii profesorului Rainer erau fascinaţi de energia lui morală, care se răsfrîngea şi în zonele abstracte ale gîndirii şi în ansamblul actelor acestui model de dascăl, care a sădit în sufletul lor o recunoştinţă nepieritoare. Prin faptul că Fr. Rainer a contribuit la organizarea învăţămîntului de anatomie la Institutul de Educaţie Fizică din Bucureşti, la Iaşi, din 1913 pînă în 1919, a predării anatomiei artistice la Academia de arte frumoase şi a creării Institutului de Antropologie, se poate conchide că el este dascălul mai multor şcoli de anatomie din ţara noastră. Ca răsplată a meritelor sale, Fr.I. Rainer a fost ales *membru de onoare* al Academiei.

O contribuţie însemnată la dezvoltarea anatomiei în ţara noastră şi la impunerea ei pe plan internaţional, a adus-o profesorul *Dimitrie Gerota* (1867—1939). El s-a născut la Craiova, unde a urmat liceul, iar Facultatea de Medicină a absolvit-o în 1892 la Bucureşti, an în care a susţinut teza de doctorat. În 1889, la vîrsta de 21 ani, a devenit preparator la Catedra de anatomie şi în 1895, cînd Th. Ionescu vine la conducerea catedrei, el pleacă la specializare la Berlin (1895—1897), unde a lucrat cu Hertwig şi Waldeyer. În 1893—1894, a avut posibilitatea să lucreze la Paris cu Poirier şi Farabeuf. În timpul studiilor la Berlin el a publicat lucrarea originală "Zur Technik der Lymphgefassinjection. Eine neue Injectionsmass fur Lymphgefässe" (Asupra tehnicii injectării vaselor limfatice. O nouă masă pentru injectarea vaselor limfatice). Această metodă de studiu a vaselor limfatice i-a consacrat numele în literatura mondială de specialitate, numită şi astăzi *metoda Gerota*, prin care a devenit unul din cei mai citaţi români în literatura internaţională. Împreună cu Th. Ionescu şi dr. Tudor Ionescu a publicat „Anatomia simpaticului cervical", iar în 1929 a publicat singur un amplu studiu anatomic şi clinic „Apendicita". În 1897,după întoarcerea de la specializare, a fost numit profesor la disciplina de anatomie de la Academia de arte frumoase, iar în 1899 a devenit asistent de anatomie topografică şi chirurgie experimentală la catedra lui Th. Ionescu. Pe linie de chirurgie a lucrat şi cu C. Dimitrescu-Severeanu. În anul 1900, Dimitrie Gerota a devenit profesor agregat la Facultatea de Medicină, în 1907, conferenţiar, iar în 1913 se creează pentru el cea de-a II-a catedră de anatomie topografică, prima fiind condusă de Th. Ionescu. În 1916 a fost ales membru corespondent al Academiei Române. La moartea lui Th. Ionescu, 1926, cele două catedre se unesc şi D. Gerota devine profesor titular al acesteia pînă la pensionarea sa, în 1937. Totodată era vicepreşedinte al Societăţii române de istoria medicinii şi preşedinte al Societăţii de chirurgie. În activitatea sa, împreună cu Gh. Marinescu şi C. Dimitrescu-Severeanu şi cu un grup de fizicieni, el luptă pentru introducerea *radiolo-*

giei în țara noastră. Aparatul Röntgen, neprotejat, din acea vreme îi produce însă boala de iradiație, în urma căreia a fost nevoit să-și amputeze degetul inelar stîng, devenind o victimă a progresului științei și a explorării radiologice la noi în țară. De numele său se leagă studiul grăsimii pararenale și numeroase descrieri ale limfaticelor viscerale, studiate prin metoda Gerota. În perioada cît a predat la Academia de arte frumoase, l-a avut student pe viitorul geniu al sculpturii românești și mondiale contemporane, Constantin Brâncuși. Cultivînd și consolidînd prietenia cu Brâncuși, acesta realizează, la îndemnul lui Gerota, vestitul ecorșeu în mărime naturală, cu musculatura corpului uman, prezent astăzi prin exemplarele din muzeele de la Craiova, Iași și Cluj.

Un alt dascăl, cu contribuții importante la dezvoltarea anatomiei, mai ales a *anatomiei aplicate*, a chirurgiei și ortopediei, a fost profesorul *Ernest Juvara* (1870—1933). El s-a născut la Bîrlad și a urmat Facultatea de Medicină la Paris, unde a fost elev, și ulterior colaborator apropiat, al lui Poirier. Teza sa de doctorat intitulată: *„Anatomia regiunii pterigomaxilare"* a fost premiată de Facultatea de Medicină din Paris. În laboratorul lui Poirier, pe care l-a condus o perioadă de doi ani, l-a cunoscut și a legat o strînsă prietenie cu Th. Ionescu. Tot la Paris a avut o strînsă colaborare cu anatomistul și chirurgul Farabeuf. După întoarcerea lui Th. Ionescu la București, E. Juvara a primit cu plăcere propunerea acestuia de a primi un post de asistent la Institutul de anatomie topografică și chirurgie experimentală al Facultății de Medicină din București. A lucrat cu acesta timp de 5 ani, după care Th. Ionescu l-a propus, la vîrsta de 30 de ani, profesor la Catedra de anatomie topografică și clinică chirurgicală la Iași, iar în 1912 este transferat profesor de clinică chirurgicală la Spitalul „Filantropia" din București. Din 1923 se transferă la Spitalul „Brîncovenesc" unde organizează una din cele mai moderne clinici de chirurgie din acea vreme. E. Juvara a fost dotat cu un mare talent de desenator, ceea ce i-a permis să ilustreze cu desene proprii, încă la Paris, lucrarea *„Quinze leçons d'anatomie pratique"*, apărută în cinci ediții, în colaborare cu Friteu, iar cu Leguéu publică mult citata lucrare *„Des aponévroses de la paume de la main"*. În țară a publicat, în 1897, *„Lecțiuni de anatomie practică"*, iar în 1924 *„Manual de anatomie chirurgicală"*, în două volume.

Între anii 1915—1927, la Iași și 1927—1938 la București, a condus Catedra de medicină operatorie, profesorul *Constantin Constantinescu* (1873—1944). El s-a născut la Buzău și a urmat Facultatea de Medicină la Paris. În timpul său, după moartea lui D. Gerota, s-au unit disciplinele de medicină operatorie și anatomie topografică (1937) pe care C. Constantinescu le-a condus pînă la pensionare. În literatura anatomică el este mult citat prin lucrarea sa vastă asupra *lojei splenice*, realizată ca teză de doctorat, la Paris.

Din 1938 pînă în 1948, Catedra de anatomie topografică și chirurgie operatorie a fost condusă de profesorul *Traian Nasta* (1882—1958), născut la Craiova și absolvent al Facultății de Medicină din București. După el a preluat această catedră conferențiarul I. Th. Riga.

În anul 1942, lui Fr. I. Rainer, i-a urmat la Catedra de anatomie și embriologie, elevul său (fig. 11), profesorul *Grigore T. Popa* (1892—1948). Fiu de răzeși moldoveni, s-a născut în comuna Surănești Vaslui, și a urmat liceul și Facultatea de Medicină la Iași. El a devenit una din figurile proeminente ale Școlii româ-

Fig. 11. — Grigore T. Popa (1892—1948).

nești de anatomie. Din memorabila lui prelegere ținută la ocuparea postului de profesor la Catedra de anatomie din București, punîndu-și singur întrebarea „cine l-a determinat să îmbrățișeze această carieră?, el a răspuns că: Ernst Haeckel, Paul Bujor și sărăcia". Lui Haeckel i-a scris încă în clasa a VII-a de liceu, cerîndu-i încuviințarea de a-i traduce cartea „Natürliche Schöpfungsgeschichte" (Istoria creației) prin care, după cum afirmă, i s-a desfășurat în cîmpul ideii spectacolul înșiruirii de forme vii. Paul Bujor, primul lui îndrumător științific, la Facultatea de științe naturale, l-a îndemnat în anul I să urmeze medicina, unde a primit o bursă. Ca student la Facultatea de Medicină din Iași, la sfîrșitul anului II, l-a întîlnit pe profesorul Fr.I. Rainer, care la acea epocă a avut pentru Gr.T. Popa, după cum el însuși spunea „rolul unui magnet care orientează pilitura de metal". „Ideile și aspirațiile mele, încă nelămurite, au căpătat o directivă" — spunea el. Referindu-se la orientarea vicioasă, pur descriptivistă și îngustă, a vechii anatomii, el pleda pentru o nouă viziune, aceea a *anatomiei biologice și funcționale*, inițiată de Rainer, spunînd: „Pentru rutinierii anatomiei nu există în știința aceasta decît descripția macroscopică... pentru ei *anatomia comparativă*, o fi ceva, dar ea nu-i pentru medici; *embriologia* este lux, *structura microscopică* este pentru histologi, punîndu-se între histologi și anatomiști un șanț adînc; iar activitatea organelor este *fiziologie* pură înțelegînd prin asta că între anatomie și fiziologie este o frontieră păzită cu grăniceri". Exprimîndu-se asupra importanței și însușirii noțiunilor de anatomie de către studenți, Gr.T. Popa spunea: „Părerea celor care cred că nu-i nevoie să se învețe atîtea date de anatomie, care tot se uită, este provenită din lipsa de cunoaștere a procesului de formare a intelectului. Eu nu mă întreb dacă elevul mai știe să recite formațiunile anatomice și raporturile lor, după cîțiva ani de la părăsirea acestei ramuri a științei, ci mă întreb dacă prin cunoștințele de anatomie, date la timp, i-am dezvoltat îndeajuns personalitatea... Sfatul meu este dară către studenți ca ei să nu se întrebe mereu de ce folos practic ar putea fi cutare noțiune care li se prezintă, ci să aibă grijă să integreze orice noțiune. Datele de anatomie trebuie să se lege într-un sistem complet de gîndire, care să ne facă să înțelegem deplin *ființa umană vie*. Studenții să nu se teamă niciodată că învață ceva inutil, fiindcă nimic din ce se învață bine nu este inutil".

Gr.T. Popa a devenit asistentul lui Rainer la Iași încă în 1914, iar în 1920 vine cu acesta, ca șef de lucrări, la Catedra de anatomie din București, unde a lucrat pînă în 1928, cînd a fost numit profesor la Iași. În această perioadă a avut posibilitatea să lucreze cu o bursă, la recomandarea lui Rainer, în Anglia și Statele Unite ale Americii. Descoperirea, după cîte se pare, la o idee intuită de Rainer, în Anglia, împreună cu Una Fielding, a *„Sistemului port hipofizar"*, a deschis orizonturi largi cercetării științifice în neuroanatomie, endocrinologie și în domeniul relațiilor dintre celula nervoasă și secreția internă. Alături de aceasta se înscriu lucrările sale și ale elevilor săi asupra structurilor funcționale — dura mater craniană, pericardul fibros —, lucrările asupra sistemului nervos vegetativ și altele, care au intrat în patrimoniul științei medicale. Totodată el a tradus în limba română *Tratatul de anatomie* al lui Gray. În anul 1936 a fost ales membru corespondent al Academiei Române. Un alt mare merit al lui Gr.T. Popa îl constituie dezvoltarea și consolidarea, în cadrul anatomiei, a *învățămîntului de embriologie*, împreună cu Dr. Florica Popa, soția sa, învățămînt inițiat pentru studiu și cercetare de către Fr. Rainer. De asemenea, el a dezvoltat și a contribuit, în mare măsură, la lărgirea cercetării științifice în Catedra de anatomie și la afirmarea ei în știința contemporană internațională.

La Catedra de anatomie topografică și chirurgie operatorie, lui Traian Nasta i-a urmat *Ilie Th. Riga* (1908—1977), un alt elev al lui Rainer. El s-a născut în comuna Seaca din Drăgănești-Olt și după absolvirea Facultății de Medicină din București, în 1930, a intrat prin concurs, preparator în laboratorul de anatomie și embriologie al lui Fr. Rainer. Dragostea și pasiunea pentru anatomie, embriologie și biologie, după cum el însuși spunea, i-au fost ațîțate și dezvoltate de către marele său magistru, sub îndrumarea căruia a lucrat mai mulți ani, în calitate de preparator benevol, preparator și de asistent. Sub influența gîndirii anatomice a lui Rainer și a gîndirii materialist-dialectice, inițial spontană și ulte-

rior cultivată, Ilie Th. Riga își formează propria concepție în anatomie. Ea reprezintă, de altfel, concepția magistrului său, a interpretării funcționale a formelor și structurilor anatomice, pe care le privește în continua lor devenire, în strînsă corelație cu ontogeneza și filogeneza. La baza acestei concepții stă, după cum el însuși afirmă, o gîndire cauzală, funcțională, evolutivă și integrativă. Din îndemnul profesorului Rainer și din nevoia de a adînci cunoașterea antropogenezei, I. Th. Riga a început, încă în 1943, o vastă colaborare cu profesorul Vasile Gheție, pe atunci suplinitorul Catedrei de anatomie comparată, la Facultatea de Medicină veterinară din București. Prin această colaborare el și-a lărgit mult orizontul în biologie, și a creat o bază materială largă pentru cunoașterea cauzal explicativă a organizării morfologice umane. La această catedră I. Th. Riga a lucrat ca asistent, șef de lucrări și conferențiar, iar în 1947, prin votul consiliului profesoral, a devenit profesor suplinitor la Catedra de anatomie și embriologie a Facultății de Medicină umană din București. Preocupările de iatroistoriografie ale profesorului Riga s-au axat pe două direcții. Una o constituie analiza vieții și operei unor iluștri înaintași ai medicinii românești iar alta tratează evoluția gîndirii în anatomia omului. Acestea s-au materializat în monografia, apărută în 1966, *„Viața și opera lui Fr. I. Rainer"*, și alta, din 1970, intitulată *„Evoluția gîndirii în anatomia omului"*. Al treilea volum din suita sa monografică, intitulat *„De la materie la viață"*, apărut în 1977, cu puțin înaintea morții sale, în plină maturitate creatoare, prezintă concepția profesorului Riga în morfologie, medicină și biologie, concepție care străbate și cursurile scrise cu colaboratorii săi pentru studenți. În activitatea didactică profesorul I.T. Riga s-a arătat a fi un strălucit pedagog, de prelegerile sale amintindu-și cu admirație numeroase generații de medici pe care i-a instruit.

La Catedra de anatomie a Facultății de Medicină din București, după Gr. T. Popa, a urmat elevul său, profesorul *Emil Repciuc* (1911—1981). O privire retrospectivă în evoluția personalității sale ne arată că între acesta și maestrul său a existat o mare analogie. Așa cum Rainer l-a descoperit pe Popa încă din primul an după ce a luat conducerea Catedrei de anatomie de la Iași, numindu-l pe acesta preparator, iar mai tîrziu asistent și șef de lucrări la București, tot așa Gr. T. Popa, remarcîndu-l pe studentul Facultății de Medicină din Iași E. Repciuc, îl numește preparator, fiind încă student în anul III, iar după absolvirea facultății, asistent. În anul 1942, cînd, după pensionarea lui Fr. Rainer, Gr. T. Popa ocupă postul de profesor la București, Dr. E. Repciuc, la îndemnul maestrului său, se transferă ca asistent la București, unde, un an mai tîrziu, în 1943, a fost avansat conferențiar. La București, în ambianța de lucru creată de Fr. I. Rainer evoluau în aceiași perioadă, George E. Palade, Ilie Th. Riga și alți elevi de seamă ai lui Rainer, care ulterior au îmbrățișat alte specialități medicale. În 1947, la vîrsta de 36 ani, E. Repciuc a fost promovat profesor și i s-a dat conducerea Catedrei de anatomie și embriologie, pe care a deținut-o timp de 30 de ani. Contribuția adusă în această perioadă la slujirea și dezvoltarea învățămîntului de anatomie se caracterizează prin consolidarea tradiției școlii moderne de anatomie întemeiată de Fr.I. Rainer, continuată și dezvoltată de Grigore T. Popa. Convins ca și predecesorii săi de legătura indisolubilă dintre structură și funcție, în prelegerile către studenți pleda pentru aceasta apelînd, cînd tema abordată o cerea, la demonstrația matematică și nu înceta de a coborî la nivelele microscopice și submicroscopice de structură, ori de cîte ori acestea erau indispensabile pentru înțelegerea funcțională a structurilor. Profesorul E. Repciuc a continuat și dezvoltat învățămîntul teoretic și practic de embriologie. Activitatea sa didactică a depășit totodată granițele țării, prin cei cîțiva ani în care a predat anatomia în Zair, la Facultatea de Medicină din Kinshasa, unde și-a materializat munca prin 2 volume de *„Anatomie microscopică generală și specială"*, scrise în limba franceză. Pentru învățămîntul nostru și-a concretizat experiența didactică în manuale și *„Tratatul de anatomia omului"*, scris împreună cu profesorii Z. Iagnov și I. Gh. Rusu și alți colaboratori din București și din țară. În tot ce a scris se remarcă în primul rînd verificarea datelor clasice de anatomie, care nu puține au fost supuse corecției. Așa se explică analiza critică în capitolul de „structuri funcționale" a „Teoriei valorii trofice a excitanților funcționali" a lui W. Roux (1885), preluată cu erori de mulți autori, sau

cea asupra „Mecanostructurilor" a lui J. Wolff și W. Roux, critici astăzi confirmate și de alții. E. Repciuc a militat intens, împreună cu colaboratorii, pentru introducerea, în învățămîntul nostru, a Nomenclaturii Anatomice Internaționale. Cercetarea științifică, care pentru omul de știință este „consolarea și medicamentul sufletului", pentru E. Repciuc a constituit o preocupare majoră. Temele abordate și lucrările realizate sînt de o mare diversitate și, la prima vedere, dau impresia dispersării. O asemenea părere ar fi greșită, deoarece trecerea de la o problemă de cercetare la alta, nu a avut la bază hazardul, ci convingerea sa fermă de a căuta noul în tot ceea ce lucra. Mulți oameni de știință, nici chiar Paul Erlich, nu au scăpat de observația dispersării, dar iată că deși dispărut, opera și ideile sale îmbogățesc și astăzi patrimoniul științei. „În cercetare, spunea profesorul E. Repciuc, continuitatea și discontinuitatea se condiționează reciproc, iar pentru a scrie în cele din urmă o carte nu poți întrebuința numai materialul propriu, va trebui să apelezi întotdeauna la ce au creat și alții". Meritele sale au fost recunoscute, fiind ales în colective de redacție ale revistelor de specialitate din țară și altele de prestigiu din străinătate. A fost membru corespondent al Academiei de Științe Medicale din țara noastră, decorat cu Meritul științific, membru al societății „Leopoldina" și al altor societăți științifice din lume.

În perioada 1953—1962, la cea de-a doua catedră de anatomie din București, a funcționat profesorul *Z. Iagnov* (1896—1962), venit prin transfer de la Facultatea de Medicină din Timișoara. El a urmat Facultatea de Medicină din București, la care și-a luat doctoratul în 1928. În anul 1921 a fost numit preparator în Laboratorul de anatomie și embriologie al lui Fr. I. Rainer, unde, în 1923 a devenit asistent, iar în 1945, odată cu înființarea Facultății din Timișoara, a fost numit profesor de anatomie la această facultate. Crescut în școala lui Rainer, Z. Iagnov a dus tradiția acestei școli în noul centru universitar, unde se înscriu la loc de seamă, alături de rezultatele didactice și științifice, marele său talent de organizator, punînd bazele unui învățămînt modern de anatomie. A creat la această facultate sălile de disecție și amfiteatrul de anatomie, serviciul de cadavre, laboratoarele de embriologie și microscopie ca bază de învățămînt și pentru cercetarea științifică, baza de chirurgie experimentală a facultății, toate purtînd marca unui pionierat greu, dar bogat în realizări. La acestea se adaugă formarea totodată a unui colectiv de eminenți elevi, dintre care mulți sînt astăzi profesori ai clinicilor timișorene. La București a continuat acest pionierat, punînd bazele și dezvoltînd învățămîntul de anatomie la catedra pe care a condus-o timp de 9 ani. Z. Iagnov a fost un bun pedagog, el fiind cel care a inițiat *Tratatul de anatomia omului*, editat împreună cu I. Gh. Rusu, E. Repciuc și un colectiv de anatomiști din țară. În cercetarea științifică de la început s-a orientat spre teme de structuri funcționale, îndeosebi de mecanostructură și angioarhitectură, abordate la nivel macroscopic, microscopic și pe cale experimentală.

Învățămîntul de anatomie din București s-a dezvoltat în paralel cu cel din alte centre universitare din țara noastră.

În anul 1872, la cîțiva ani după înființarea Facultății de Medicină din București, a luat ființă **Facultatea de Medicină din Cluj,** în timpul dominației austro-ungare. Primul profesor care a predat anatomia, între anii 1872 și 1876, a fost *Ferenc Czifra*, după care a urmat la catedră, între anii 1877—1881, *A. Török*. O perioadă mai lungă de activitate, cuprinsă între anii 1882—1919, a avut-o profesorul *Leo Davida*. El a creat Institutul de anatomie, muzeul de preparate anatomice și a realizat o mare colecție de cranii.

După întregirea țării, din anul 1918 și pînă în 1948, Catedra de anatomie de la Facultatea de Medicină din Cluj a fost condusă strălucit de *profesorul Victor Papilian* (1888—1956). El a fost fiul medicului militar C. Papilian, originar din Mehedinți. Victor Papilian (fig. 12) a urmat studiile liceale la Craiova și București. Între anii 1910 și 1916 a fost student al Facul-

tății de Medicină din București, unde i-a avut profesori pe Paul Petrini și Dimitrie Gerota. În același timp, a urmat clasa de vioară la Conservator, fapt care explică înființarea de către el în colaborare cu G. Vîlsan și Zeno Vancea a Filarmonicii din Cluj; de asemenea a deținut și funcția de director al Teatrului și Operei din Cluj și Sibiu. În anul 1919, la propunerea lui Victor Babeș și Gheorghe Marinescu, V. Papilian a devenit profesor de anatomie la Cluj. În această calitate el a lărgit și dezvoltat învățămîntul de anatomie la facultatea clujeană, creîndu-i tradiție printr-o școală puternică. La numai un an de profesorat la Cluj a tipărit, în 2 volume, *„Manual practic de disecție"* și în 1935 a editat *„Tratatul elementar de anatomie descriptivă și topografică"* (cu aplicații medico-chirurgicale), dedicat maestrului său, Dimitrie Gerota, editat pînă astăzi în mai multe ediții. În cercetarea științifică, V. Papilian s-a ocupat, încă la București, de antropologie, împreună cu profesorul Obreja, iar la Cluj, cu C.C. Veluda, cu care a scris *„Istoricul antropologiei în România"*. A înființat Societatea de antropologie și a contribuit la apariția revistei *„Clujul medical"*. Alături de acestea se înscriu lucrările sale în domeniul embriologiei, imunologiei, fiziologiei etc. Prin sensibilitatea sa și dragostea de muzică, artă și literatură, Victor Papilian și-a dublat personalitatea, fiind în același timp romancier, dramaturg și nuvelist, precum și un mare animator al vieții culturale din Cluj. Ca eminent dascăl de anatomie și om de știință, el a format numeroși elevi, profesori și medici, care au ridicat faima școlii de medicină clujene și implicit a asistenței medicale din spitalele ardelene. În perioada 1948—1963, conducerea Catedrei de anatomie a revenit elevului său, profesorul *I. Gh. Russu* (1904—1969), care, împreună cu Z. Iagnov, E. Repciuc și alți colaboratori, au editat în 3 volume, *„Tratatul de anatomia omului"*, apărut între anii 1958 și 1966.

În 1879 s-a înființat, în cadrul Universității din Iași, Facultatea de Medicină, 10 ani mai tîrziu după cea din București, la care, primul profesor de anatomie a fost *Leon Sculy* (1853—1912). El a predat anatomia și a suplinit histologia scurt timp, între anii 1879 și 1881, după care a trecut la chirurgie. O perioadă de timp mai lungă, 1881—1906, catedra a fost

Fig. 12. — Victor Papilian (1888—1956).

condusă de profesorul *Aristide Peride* (1848—1906), după care a urmat, în anii 1907—1913, profesorul *Ion Tănăsescu* (1875—1954). I. Tănăsescu a fost absolvent al Facultății de Medicină din Iași, cu studii de specializare la profesorul Poirier de la Paris. Din 1913 el a condus Catedra de anatomie topografică și de clinică chirurgicală. În perioada 1913—1919, Catedra de anatomie a fost preluată de *Fr. I. Rainer*, după care au suplinit-o, pînă în 1928, *Nicolae Hortolomei* și *Gheorghe Zamfirescu*. Din 1928 pînă în 1942 învățămîntul de anatomie a fost dezvoltat la Iași de *Grigore T. Popa*, căruia, după trecerea sa la București, i-a urmat profesorul *I. Nubert*, care a deținut această funcție pînă la pensionarea sa, în 1948. La

Iași, ca și la București, exista în paralel Catedra de anatomie topografică și chirurgie operatorie, la care au predat mai mulți eminenți profesori și chirurgi.

1.2.5. DEZVOLTAREA ȘI EXTINDEREA ÎNVĂȚĂMÎNTULUI MEDICAL ȘI ANATOMIC ÎN ULTIMELE DECENII

În ultimele decenii în țara noastră au luat ființă trei noi Facultăți de medicină, la Timișoara, Tg. Mureș și Craiova. Primele două au fost înființate în 1945, iar cea de la Craiova, în 1970, în scopul creșterii și consolidării bazei învățămîntului medical din România. La Timișoara, crearea și dezvoltarea învățămîntului de anatomie a realizat-o profesorul Z. Iagnov. La Tîrgu-Mureș, primul profesor de anatomie, între anii 1945—1947, a fost *István Körney*, care, în același timp a fost și profesor de neurologie. Între anii 1947 și 1949, la Facultatea de Medicină din Tg. Mureș a predat anatomia renumitul profesor *István Krompecher*.

În etapa actuală tradiția școlii românești de anatomie este continuată și dezvoltată de colectivele, de peste 100 anatomiști, din centrele universitare din București, Cluj-Napoca, Iași, Timișoara, Tîrgu-Mureș și Craiova.

2. INTRODUCERE ÎN ANATOMIA OMULUI

2.1. NOȚIUNI GENERALE

2.1.1. TERMINOLOGIA ANATOMICĂ *(Nomina Anatomica)*

Științele morfologice, în general, și în cadrul lor, anatomia, în mod special, și-au căutat încă din primele secole ale erei noastre o terminologie proprie, un mod de exprimare comun.

După o scurtă incursiune în istoria medicinii umane și veterinare se constată că **anatomia** este prima specialitate care și-a pus problema terminologiei. Mult mai tîrziu, exemplul ei a fost luat și de alte discipline medicale, iar în ultimul deceniu ea a devenit o problemă foarte actuală chiar pentru *specialitățile clinice*. Explicația acestei priorități rezidă în aceea că termenii anatomici sînt elementele de bază cu care manevrează majoritatea disciplinelor medicale. Este suficient să amintim că explorarea clinică și diagnosticul celor mai multe boli nu se pot realiza și exprima fără folosirea acestor termeni.

Primele încercări de exprimare a termenilor anatomici s-au conturat prin folosirea celor două limbi clasice, greaca și latina. Inițial s-a folosit *limba greacă*, mai cu seamă în perioada cercetărilor anatomice ale lui *Galen*, care era de origine greacă, dar trăia la Roma. În opera sa de 16 volume *„De anatomicis administrationibus"* există și numeroase greșeli, care derivă din transpunerea la om a constatărilor făcute pe animale, din cauza interzicerii disecției pe cadavre umane. Galen a îmbogățit terminologia anatomică și ceea ce o caracterizează este faptul că în ea sînt cuprinse foarte multe sinonime, lăsînd pe cititor să utilizeze termenii pe care îi preferă. Treptat, limba greacă a fost înlocuită cu *limba latină*. Denumirile formațiunilor anatomice se dădeau în acea perioadă după asemănarea lor cu obiectele din jur, de exemplu: *crista galii* = creasta cocoșului; *pisiform* = în formă de bob de mazăre; *coccis* = de la grecescul *kokkyx*, care înseamnă cuc, coccisul uman fiind asemănat cu ciocul de cuc; *sesamoid* = ca o sămînță de susan; *jejun* = în limba latină „ieiunus", care înseamnă gol; *arteră* = de la grecescul „canal cu aer", din cauză că, încă de la Aristotel, se susținea că prin vase circulă *aerul*, și altele.

După această perioadă de început a terminologiei anatomice, a urmat etapa îndelungată a evului mediu, etapă de stagnare a dezvoltării științelor. Școala arabă însă, care înflorește în evul mediu prin Avicena sau Ibn Sîna, a lăsat în terminologie denumiri ca: *pia mater*, *dura mater* și altele.

Renașterea, cu impulsul dat anatomiei de cunoașterea corpului uman prin disecție, în scopul expresiei artistice, îl aduce în secolul al XVI-lea pe *Andreas Vesalius*, întemeietorul anatomiei moderne. Datorită numeroaselor confuzii create și a greșelilor care s-au perpetuat încă de la Galen, în cartea sa *„De humani corporis fabrica"*, Vesalius, încearcă uniformizarea terminologiei anatomice, folosind exprimarea termenilor în limba latină clasică a lui Cicero și Caesar. El spunea că multitudinea denumirilor face descrierea subiectului deosebit de anevoioasă, fapt pentru care înlătură termenii de origine arabă și pe cei care foloseau latina evului mediu. Totodată, el a tradus unele denumiri grecești în limba latină. Ulterior, alături de anatomie, alte științe biologice, ca

zoologia și *botanica*, au convenit să folosească în terminologie limba latină.

Terminologia lui Andreas Vesalius a constituit un progres real, dar o privire critică ne arată că era totuși greoaie. Un exemplu este concludent: *mușchiul deltoid* era numit *musculus brachium moventium secundum* și altele. Această terminologie a servit în mare măsură învățămîntului anatoic de la Facultățile de Medicină în secolele al XVII-lea, al XVIII-lea și o parte însemnată din secolul al XIX-lea. De remarcat că în secolele al XVII-lea și al XVIII-lea, alături de cărțile de anatomie umană, încep să apară cele de anatomie comparată, fapt pentru care se pun noi probleme de terminologie. La Londra, în 1683, *„Anatomia calului"* a lui Andrew Snope — *„The Anatomy of the Horse"*, iar în 1707, *„Monografia comparată"* a lui James Douglas, în care se compară, după disecții, mușchii omului cu ai cîinelui.

Către sfîrșitul secolului al XIX-lea, datorită progreselor realizate în cercetarea anatomică și dezvoltării învățămîntului medical, iau ființă și primele *societăți de anatomie*. În 1887 apare societatea de limbă germană *„Anatomische Gesellschaft"*, iar în 1899, cea de limbă franceză *„L'association des Anatomistes"*. În terminologia de la acea dată s-au adunat un număr foarte mare de sinonime și de termeni greșiți, care dădeau naștere la confuzii grave. De aceea, în 1880, Hyrtl, profesor de anatomie de la Viena, propune o *reformă a limbajului anatomic*. În legătură cu aceasta, el spunea: „unii termeni se păstrează în virtutea tradiției, căci, din punct de vedere etimologic nu corespund cîtuși de puțin", de exemplu, termenul de *vasa lymphatica* înseamnă *„vase nebune"*, cel de *musculus risorius* un *„mușchi caraghios"* etc. La acestea s-au adăugat și o serie de *nume proprii* ale anatomiștilor care au descoperit și descris diverse formațiuni anatomice, care între timp au fost și ele traduse în limba latină, explicîndu-ne cum Weiss a devenit Albinus, Schweitzer = Helvetius și Dubois = Sylvius. Adăugarea numelor proprii, cu acordul lor, în limba latină, a dat naștere la termeni greoi, ca de exemplu, *valvula ileocaecalis Bauhini* și alții.

Se remarcă de asemenea, transformarea denumirii fibrelor musculare ale cardiei, numite și *„fasciculul lui Schweitzer"*, care, tradus de anatomiștii francezi, a devenit *„cravata lui Suisse"*, termen preluat la noi sub denumirea de *„cravata elvețiană"*.

Este necesar să remarcăm că în istoria îndelungată a terminologiei anatomice s-a impus, pînă la urmă, *limba latină*, care era limba la modă în Europa, încă din timpul evului mediu. Ea și-a păstrat această poziție pînă în prima jumătate a secolului nostru, deoarece a constituit un important element al educației europene și americane. Cu toate acestea, în prima jumătate a secolului al XIX-lea au început să apară și textele anatomice bilingve, cu termeni în diverse limbi europene și cu traducerea lor în limba latină, care, în multe țări persistă și astăzi.

După cum s-a arătat mai sus, terminologia anatomică din a doua jumătate a secolului trecut, datorită erudiției, pedanteriei și scolasticismului, era complexă, greoaie și cu multe confuzii. Se impunea, încă din acea vreme o simplificare a ei. Considerînd problema nomenclaturii anatomice nerezolvată, *Societatea germană de anatomie* a propus, către sfîrșitul secolului al XIX-lea, modificarea ei și întocmirea unei noi nomenclaturi în anatomia umană. Ca urmare, după o conlucrare de 15 ani între anatomiști, noua listă de termeni anatomici a fost supusă Congresului Societății de anatomie, care s-a ținut la *Basel*, în 1895, și care a aprobat-o. Ea a devenit astfel prima nomenclatură anatomică oficializată cu denumirea de **„Baseler Nomina Anatomica"**, prescurtat B.N.A. Din cei aproape 10 000 termeni creați de-a lungul secolelor, nomenclatura de la Basel a înlăturat aproape jumătate, făcînd să dispară sinonimele, greșelile anterioare de terminologie și confuziile. Ea a folosit denumirile latine cît mai simple și descriptive, dar nu a ajuns, totuși, la perfecțiune. De aceea, *Societatea anatomiștilor francezi* propune reforma nomenclaturii B.N.A., după care au urmat diferite alte reforme și revizii, ca: *British Revision*, din 1933, și modificările B.N.A. din *Statele Unite ale Americii* și *Japonia*. În plus, Societatea germană de anatomie publică, prin Stieve, în 1935, **Nomenclatura de la Jena:** *„Jenaer Nomina Anatomica"*, prescurtat J.N.A. În această nomenclatură, venindu-se în întîmpinarea solicitărilor de uniformizare ale anatomiștilor veterinari, termenul de *„superior"* este înlocuit cu cel de *„cranial"*, *„anterior"* cu cel *„ventral"*, *„posterior"* cu *„dorsal"* *„mesenterium"* cu *„mesostenium"* etc. Totodată, denumirile în anato-

mia sistemului nervos au fost aproape în totalitate noi. În practica medicală, însă, aceste schimbări nu și-au dovedit eficiența, instaurîndu-se, de astă dată, un *dualism* între B.N.A. și J.N.A.

Ca urmare, în 1936, Congresul al 4-lea Internațional de anatomie, de la Milano, aprobă formarea Comitetului Internațional pentru **Nomina Anatomica.** A urmat însă perioada celui de-al doilea război mondial și Comitetul a fost numit abia în 1950, la al 5-lea Congres internațional de anatomie de la Oxford, cînd a trecut sub auspiciile UNESCO.

Comitetul Internațional pentru *Nomina Anatomica*, prescurtat I.A.N.C., al cărui secretar a fost numit profesorul Roger Warwick, de la Londra, a fost inițial însărcinat să se ocupe numai de structurile macroscopice. Din 1960 au luat ființă două subcomitete, dintre care unul se ocupă de *Nomina Histologica* și altul de *Nomina Embryologica*.

Activitatea Comitetului Internațional a avut la bază, după cum se știe, Nomenclatura B.N.A. cu tendința unei cît mai bune și adecvate simplificări a terminologiei. Ca rod al muncii comitetului, depusă timp de 5 ani, în 1955, la Paris a fost aprobată „**Nomina Anatomica Parisiensia**", prescurtată N.A.P., care conținea 5 640 de termeni. Ea a renunțat total la *numele proprii* și este mult simplificată, preluînd: 76% din termenii B.N.A., 4,9% din J.N.A. și 3,5% denumiri mici. Întrucît această nomenclatură nu satisface cerințele *anatomiei comparate*, anatomiștii veterinari au hotărît, în 1960, la New York, elaborarea nomenclaturii proprii, păstrînd din N.A.P. toți termenii valabili pentru animalele domestice. În 1963, 1965, 1967 au apărut astfel pentru prima dată cele trei părți din „**Nomina Anatomica Veterinaria**", pentru mamiferele domestice, urmînd ca într-o anexă ulterioară să apară terminologia anatomică la păsări. Limbajul comun în acest domeniu este strict necesar astăzi, deoarece experimentele pe animale ocupă un loc central în *cercetarea științifică medicală și biologică*.

La fiecare din Congresele iternaționale de anatomie care au urmat, numeroși anatomiști au adus contribuții reale la îmbunătățirea ei. Păreri diferite există și astăzi, deoarece Nomina Anatomica actuală mai conține încă termeni învechiți și păstrează chiar unii termeni arhaici: *lien, ventriculus, epiploon* și *sindesmologia*, în timp ce mulți anatomiști preferă să rețină în locul lor pe cei de: *splen, gaster, omentum* și *artrologia*. Comitetul Internațional de Nomenclatură continuă tendința de simplificare a terminologiei, de exemplu, în locul denumirii celulelor cu conuri din retină „Cellula optica conifer", se preferă termenul de „Conocytus", fiind mult mai simplu; în loc de fibră miocardică, pe cel de „cardiocytus", sau renunță la un „n" din „annulus" și „connexus", preferîndu-le fără dublu „n": anulus, conexus.

În lume există și unele dificultăți privind aplicarea Nomenclaturii Anatomice Internaționale, legate de preferința unor țări pentru terminologia proprie, de rezistențe individuale, de perpetuarea folosirii de termeni incorecți, preluați din tratate vechi sau, care țin de dificultățile de exprimare în limba latină, la popoarele a căror limbă diferă foarte mult de limba latină.

Comitetul Internațional cere anatomiștilor să accepte unanim *limba latină* în exprimarea termenilor anatomici; *să se continue acțiunea de simplificare* și realizarea unei *claritați maxime* a termenilor; *eliminarea termenilor lungi; obișnuința folosirii genitivului pentru adjective* și *continuarea raționalizării actualei nomenclaturi*.

Contribuția adusă de Congresele Internaționale de anatomie de la Leningrad, în 1970, și de la Tokio, din 1975, a constituit un mare salt calitativ pentru cea de-a patra ediție a Nominei Anatomica, publicată de „Excerpta medica". Ea a apărut în cel de-al 27-lea an de activitate a Comitetului Internațional pentru Nomina Anatomica și ca element nou prezintă includerea în această ediție a celor două nomenclaturi, *Nomina Histologica* și *Nomina Embryologica*, revizuite succesiv la cele două Congrese amintite. Ea poartă numele de **Nomina Anatomica, Histologica** et **Embryologica.** Progrese recente în sensul îmbunătățirii ei, au fost realizate de asemenea la al XI-lea Congres Internațional de anatomie din 1980, la Ciudad de Mexico, și la al XII-lea Congres Internațional din 1985, de la Londra.

Roger Warwick, secretarul Comitetului Internațional pentru Nomina Anatomica, spunea, printre altele: „Există convingerea fermă că **limba latină** trebuie să devină limba de comunicare internațională, căci limbajul și comunicarea dintre oamenii de știință este o problemă fundamentală, atît în prezent, cît și în viitor".

Nomina Anatomica este folosită astăzi în aproape toate țările lumii, din Japonia pînă în Statele Unite, și din China pînă în Africa. Chiar țările cu o bogată tradiție de exprimare în limba proprie, cum este Franța, au adoptat-o și o introduc treptat.

Școala românească de anatomie a aderat la Nomenclatura Anatomică Internațională, încă de la al VIII-lea Congres Internațional de Anatomie de la Wiesbaden, din 1965. Acest fapt este foarte important nu numai pentru studenții români, ci și pentru aceea că în Facultățile noastre de medicină se instruiesc studenții străini din numeroase țări ale lumii.

În stadiul actual se consideră că termenii vechi, mult folosiți în clinicile noastre, este bine să fie amintiți studenților, dar să nu uităm că nomenclatura internațională trebuie să pătrundă treptat și în clinică. În ultimul timp se constată interesul crescut al clinicienilor pentru „Nomina Anatomica". Se va veni în întîmpinare dacă tot ceea ce scriu anatomiștii se redă numai în noua nomenclatură, mult simplificată, cu termenii de balast înlăturați și mai ușor de asimilat.

Ea ajută totodată munca de documentare științifică deoarece se supune cu ușurință *indexării coordonate* în Biblioteconomie, prin indexare pe termenii din „Nomina Anatomica". În viitor, deoarece automatizarea a pătruns în domeniul informării științifice, pe scheletul „Nominei Anatomica" se întrevede ușor de realizat *automatizarea informării*. Timpul, uneori enorm de mare, atribuit documentării se va reda astfel cercetării științifice propriu-zise.

Menționăm că în acest tratat noțiunile sînt prezentate în concordanță strictă cu **Nomina Anatomica, Histologica et Embryologica,** ultima ei ediție (1977). Termenii fără corespondență, dar folosiți în text, sînt subliniați ca „neomologat" în „Nomina Anatomica (N.A.)".

2.1.2. PĂRȚILE CORPULUI ȘI TERMENII GENERALI DE ORIENTARE

2.1.2.1. Părțile corpului *(Partes corporis)*

Corpul uman este format din: *cap, gît, trunchi* și *membre* (fig. 13). Capul și gîtul alcătuiesc împreună *extremitatea cefalică* a corpului.

Capul *(caput)* este alcătuit din două părți: una *craniană*, situată superior și posterior, corespunzătoare neurocraniului sau cutiei craniene, și alta, reprezentată de *față (facies)* așezată anterior și inferior.

Gîtul *(collum)* este partea corpului care leagă capul de trunchi. El are o *regiune posterioară* sau *nucală (regio cervicalis posterior* sau *regio nuchalis)*, alcătuită din elemente somatice: vertebre, articulații și mușchi, și o *regiune cervicală anterioară (regio cervicalis anterior)*. Aceasta din urmă, pe lîngă elemente somatice — mușchi, fascii și osul hioid —, conține și organele gîtului reprezentate de: laringe, trahee, esofag, tiroidă etc.

Trunchiul *(truncus)* este format din trei părți suprapuse: *torace (thorax), abdomen (abdomen)* și *pelvis*. În interiorul lor se găsesc **cavitățile viscerale:** *toracică (cavum thoracis), abdominală (cavum abdominalis)* și *pelvină (cavum pelvis)*, care adăpostesc organele interne sau *viscerele toracice, abdominale* și *pelvine*. Cavitatea toracică este despărțită de cea abdominală prin mușchiul diafragma *(m. diaphragma)*. Cavitatea abdominală se continuă caudal cu cavitatea pelvină, care este închisă inferior de *diafragma pelvină (diaphragma pelvina)* și *diafragma urogenitală (diaphragma urogenitalis)*.

Pereții trunchiului sînt formați din elemente somatice: oase, articulații, mușchi, fascii, vase și nervi. Peretele posterior al toracelui și abdomenului formează *spatele*. Anterior și lateral se află *pereții antero-laterali* ai toracelui și abdomenului. Peretele anterior al toracelui conține *glanda mamară*. Peretele abdominal este străbătut în partea inferioară, la nivelul *canalului inghinal*, de *funiculul spermatic*, la bărbat, și *ligamentul rotund al uterului*, la femeie.

Membrele *(membra). Membrele superioare (membra superiores)* se leagă de trunchi prin *centura scapulară (cingulum membri superioris). Partea liberă a membrelor superioare (membrum superius liberi)* este formată din: *braț (brachium), antebraț (antebrachium)* și *mînă (manus)*.

Membrele inferioare (membra inferiores) se leagă de trunchi prin *centura pelvină (cingulum membri inferioris). Partea liberă a membrelor inferioare (membrum inferius liberi)* este alcătuită și ea din trei părți: *coapsă (femur sau regio femoralis), gambă (crus)* și *picior (pes)*.

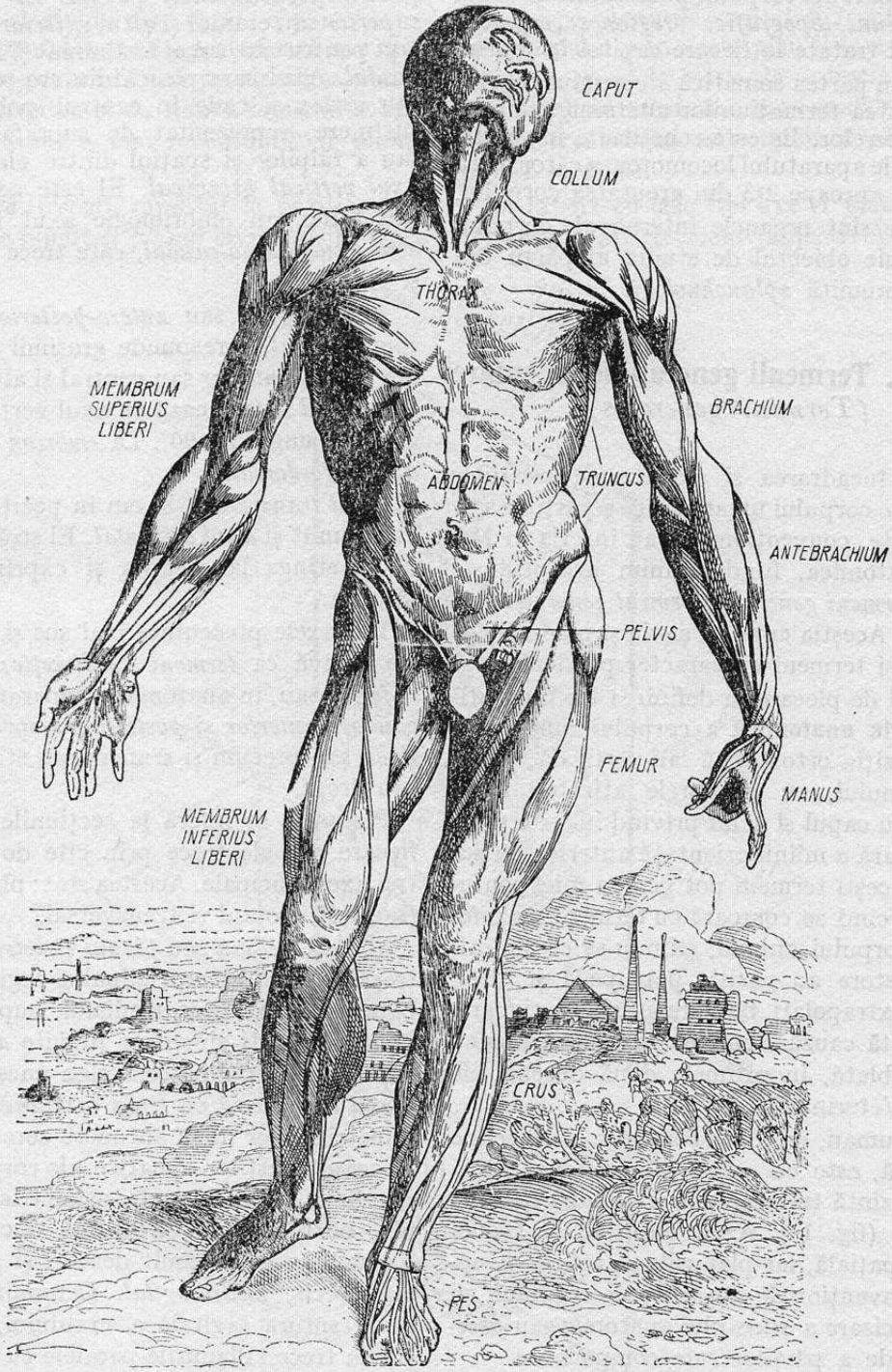


Fig. 13. — Părțile corpului (partes corporis) — vedere anterioară — după ecorseul cu musculatura scheletică al lui Andreas Vesalius.

Părțile mari ale corpului prezintă fiecare mai multe *regiuni topografice (regiones corporis)* care vor fi tratate la fiecare capitol în parte.

Soma sau partea somatică a corpului cuprinde totalitatea formațiunilor anatomice, cu excepția viscerelor. Ea este constituită în special din organele aparatului locomotor a căror masă reprezintă aproape 2/3 din greutatea corpului.

Viscerele sînt organele interne ale corpului și constituie obiectul de studiu al părții din anatomie numită *splanchnologie.*

2.1.2.2. Termenii generali de orientare *(Termini generales)*

Pentru încadrarea și exprimarea relațiilor spațiale ale corpului uman, cît și a părților sale componente, convențional, s-au înscris în Nomina Anatomica, fiind unanim acceptați, o serie de *termeni generali (termini generales)* de orientare. Aceștia cuprind axele și planurile de referință și termeni cu caracter particular.

Punctul de plecare în definirea lor îl constituie **poziția anatomică** a corpului uman, respectiv poziția ortostatică sau verticală, particulară omului, cu membrele atîrnînd lîngă trunchi, cu capul și ochii privind înainte și cu fața palmară a mîinii orientată anterior, în supinație. Acești termeni pot genera mici confuzii atunci cînd se compară cu termenii de referință ai corpului animal, știindu-se că majoritatea acestora au poziție patrupedă și, deci, nu pot fi extrapolați, fără precizările de rigoare. Din această cauză Nomina Anatomica umană a fost dublată, în ultimele două decenii, de Nomina Veterinaria.

Corpul uman, ca toate corpurile și obiectele din natură, este un *corp tridimensional* și, ca atare, prezintă trei axe și trei planuri spațiale principale (fig. 14). Axele exprimă de regulă direcția spațială, iar planurile se referă la secțiunile convenționale sau reale ale corpului, cu rol de precizare a *situs*-ului anatomic sau *poziției* spațiale a părților sale componente.

Axele. *Axul vertical* sau *longitudinal,* în poziție ortostatică, străbate corpul în lungimea sa și este perpendicular pe sol. El are un *pol superior* sau cranial și altul *inferior* sau caudal, fapt pentru care a mai fost numit și *axul cranio-caudal.* Axul care pleacă din creștetul capului sau *vertex* și cade în centrul poligonului de susținere, reprezentat de suprafața plantară sau a tălpilor și spațiul dintre ele, constituie *axul vertical principal.* El este axul înălțimii sau taliei. În embriologie axul longitudinal este *axul cranio-caudal,* care trece prin vertex și coccis.

Axul sagital sau *antero-posterior,* numit și *ventro-dorsal,* corespunde grosimii corpului. El are un *pol anterior* sau ventral și altul *posterior* sau *dorsal* și formează cu axul vertical pe care cade un unghi de 90°. La *embrion* se numește *ax ventro-dorsal.*

Axul transversal, la om în poziție verticală, este numit și *axul orizontal.* El străbate corpul de la stînga la dreapta și exprimă obișnuit lățimea.

Din axele prezentate mai sus și raportat la ele derivă ca *termeni de direcție: superior* și *inferior* sau, în anatomia comparată, *cranial* și *caudal; anterior* și *posterior,* respectiv, *ventral* și *dorsal,* precum și *sinister* sau stîng și *dexter* sau drept.

Planurile se referă la secțiunile corpului și fiecare din ele trece prin cîte două din cele trei axe principale. Acestea sînt: planul median (sagital), frontal și transversal.

Planul median sau *planul simetriei bilaterale,* trece prin axul longitudinal și sagital. El străbate corpul pe linia mediană, împărțindu-l în două jumătăți simetrice numite *antimere.* La suprafața corpului acest plan unește *linia mediană anterioară* cu *linia mediană posterioară.* Simetria celor două antimere corespunde, mai cu seamă părților somatice ale corpului, viscerele fiind, în mare parte, asimetrice. De exemplu, poziția inimii, ficatului, duodenului etc. Acest plan este numit deseori și *plan sagital,* mai precis, *mediosagital.* Denumirea sa vine de la sutura sagitală a craniului, în direcția căreia trece. Planurile paralele cu planul median se numesc *planuri paramediane* sau *parasagitale.*

Planul frontal trece prin axul longitudinal și transversal și divide corpul într-o parte anterioară sau ventrală și alta posterioară sau dorsală. El este perpendicular pe planul sagital și paralel cu fruntea și cu *sutura coronală* a craniului. De aceea a mai fost numit și *planul coronal*.

Planul transversal, raportat la poziția ortostatică, este numit și *planul orizontal*. El trece prin axul sagital și transversal și este perpendicular pe planurile sagital și frontal. Secțiunile corpului prin acest plan îl taie în felii suprapuse, paralele între ele — unele superioare (craniale) și altele inferioare (caudale). De aceea planul transversal este numit și *planul metameriei corpului*.

În raport cu cele trei axe și planuri se mai folosesc și alți termeni (adjective) ca: *medial*

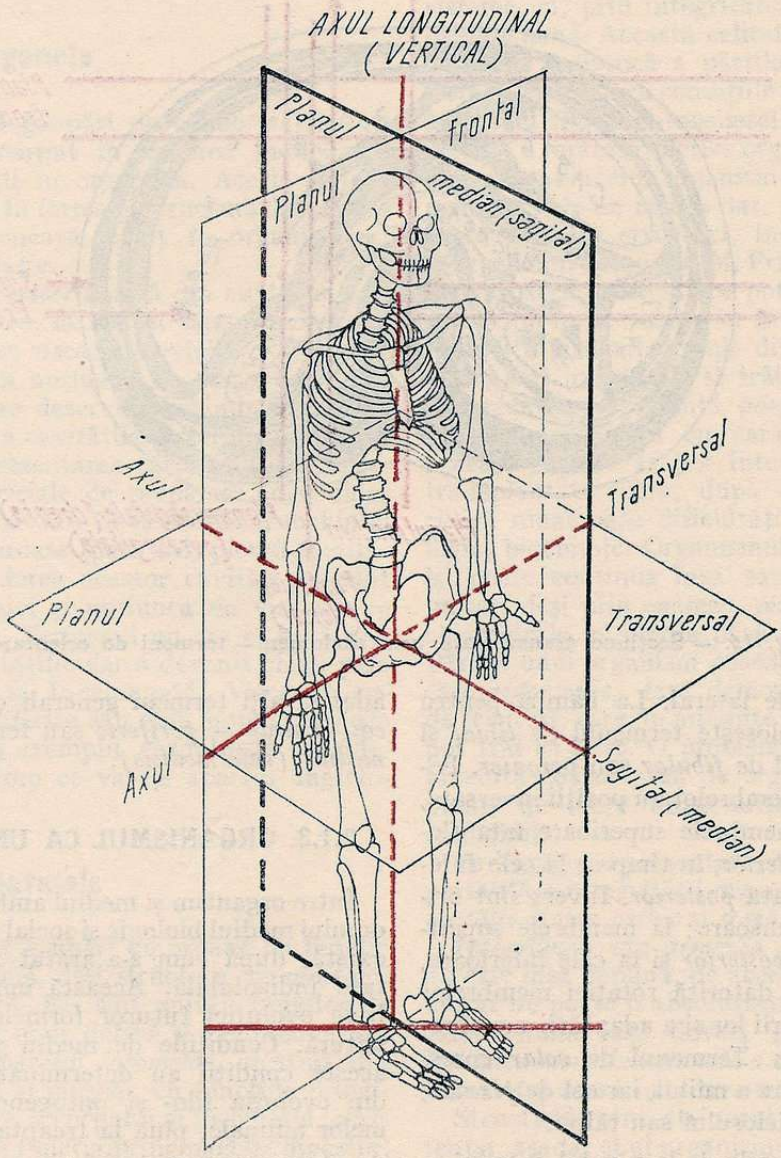


Fig. 14. — Axele și planurile de orientare ale corpului uman.

s-au apropiat de planul median și *lateral* sau mai depărtat de planul median (fig. 15).

La *membre*, formațiunile din apropierea rădăcinii membrelor sînt proximale, iar cele depărtate, sau terminale, sînt *distale*. La antebraț termenul de *ulnar* corespunde celui de medial iar *radial* celui de lateral. La gambă pentru medial se mai folosește termenul de *tibial* și pentru lateral, cel de *fibular* sau *peronier*. Fețele *flexoare* ale membrelor au poziții inversate, în sensul că la membrele superioare fața flexoare privește *anterior*, în timp ce la cele inferioare este orientată *posterior*. Invers sînt orientate fețele extensoare; la membrele superioare ea privește *posterior* și la cele inferioare, *anterior*. Aceasta datorită rotației membrelor în cursul dezvoltării lor și a adaptării membrelor la ortostatism. Termenul de *volar* corespunde feței palmare a mîinii, iar cel de *plantar*, feței flexoare a piciorului sau tălpii.

Pentru formațiunile de la nivelul *capului* se mai folosesc termenii de *rostral* sau *nazal*, adică orientat către nas și *occipital* sau orientat posterior.

Termenii de *superficial* sau *profund* arată depărtarea de suprafața corpului, iar cînd se raportează la cavitățile viscerale, sînt folosiți termenii de *exterior* și *interior*. La aceștia se adaugă alți termeni generali ca: *bazal — apical, central — periferic* sau termenul de *intermediar (intermedius)*.

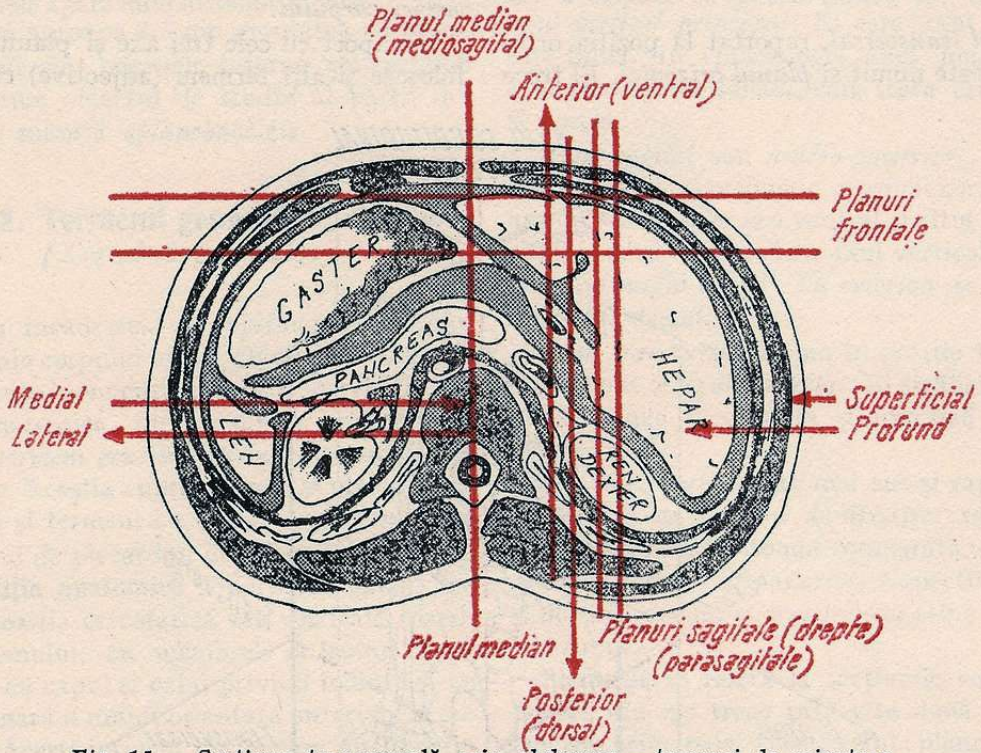


Fig. 15. — Secțiune transversală prin abdomen — termeni de orientare.

2.1.3. ORGANISMUL CA UN TOT UNITAR

Între organism și mediul ambiant — în cazul omului mediul biologic și social sau peristaza — există, după cum s-a arătat mai sus, o unitate indisolubilă. Această unitate constituie baza evoluției tuturor formelor organice din natură. Condițiile de mediu și adaptarea la aceste condiții au determinat transformările din evoluția filo- și ontogenetică a organismelor animale, pînă la treapta cea mai înaltă de organizare a materiei vii, *organismul uman*, care este un *sistem biologic deschis*, alcătuit la

rîndul său din *subsisteme*. Variabilitatea formelor și structurii organismelor în procesul evoluției nu este altceva decît expresia morfologică a adaptării la condițiile de existență.

Ca toate sistemele biologice, corpul uman este format din *celule, țesuturi, organe, sisteme* și *aparate*. Trăsătura dominantă a organismului, ca întreg sau ca sistem biologic, cît și a părților sale componente, o constituie *unitatea indisolubilă* dintre *structură* și *funcție*.

2.1.3.1. Organele

Organele sînt grupări de celule și țesuturi care s-au diferențiat în vederea îndeplinirii anumitor funcții în organism. Aceste funcții se reflectă fidel în forma și structura lor. Organele nu funcționează izolat în organism, ci în strînsă corelație.

Termenul de *viscer* derivă din cuvîntul latinesc *viscera*, care, la rîndul său, provine din termenul grecesc *viscosus* = vîscos.

Obișnuit, prin noțiunea de viscere se înțeleg organele care deservesc schimburile metabolice, situate în cavitățile viscerale ale corpului și pentru prezentarea cărora nu sînt necesare tehnici speciale de preparare (nici chiar disecția). Fiind situate în cavitățile trunchiului și învelite de seroase (pericard, pleură, peritoneu), la deschiderea acestor cavități ele sînt lunecoase, de aici și noțiunea de viscosus = vîscos = viscer. Termenul nu are la bază nici un principiu științific dar a devenit clasic prin întrebuințarea sa îndelungată. Viscerele cuprind sisteme diferite sau sînt numai părți ale unui sistem. De exemplu, cordul este considerat viscer în timp ce vasele aparțin angiologiei.

2.1.3.2. Aparatele

Aparatele sînt grupări de organe cu funcție principală comună, deși structura lor morfologică este diferită. Ele sînt unități funcționale ale corpului, de unde derivă și denumirea lor, de exemplu: *aparatul locomotor*, alcătuit din oase, articulații și mușchi, cu funcțiile principale de susținere a corpului și locomoție; *aparatul digestiv*, cu funcția principală de digestie; *aparatul cardiovascular*, cu funcția principală de transport a sîngelui și limfei.

2.1.3.3. Sistemele

Sistemele sînt unități morfologice și funcționale, alcătuite din organe care au aceeași structură; sînt formate din același țesut; de exemplu: *sistemul osos, sistemul muscular, sistemul cardiovascular, sistemul nervos*.

Corpul sau organismul uman, ca un tot *unitar*, nu reprezintă o simplă sumă a părților sale componente, celule, țesuturi, organe, aparate, sisteme, ci, prin integritatea sa, el reflectă o *calitate nouă*. Această calitate s-a realizat prin acțiunea reciprocă a părților componente, în strînsă legătură cu condițiile mediului ambiant, în cursul filo-și ontogenezei omului. *Calitatea* pe care o reprezintă orice organism viu reflectă capacitatea acelui organism de a exista independent într-un mediu dat, fapt care îl deosebește de alte structuri, incapabile de a trăi independent în mediu (M. Prives). De exemplu, viețuitoarele unicelulare pot trăi independent în mediul lor de viață, în timp ce o celulă, ca leucocitul sau alte celule din corpul metazoarelor, sînt incapabile să trăiască independent, deoarece ele reprezintă *părți* dintr-un sistem, dintr-un organism cu caractere proprii. În aceeași viziune se pot interpreta și organele transplantate, care, după cum se cunoaște, ridică numeroase dificultăți de ordin imunologic, biochimic. Organismul prin părțile sale, își poate continua însă existența ca un tot unitar, deși prin exereze, rezecții și amputații chirurgicale, el pierde părți din organele sale. Părțile unui organism posedă totodată o oarecare *autonomie*, fapt demonstrat de culturile de țesuturi, care, în anumite condiții de mediu, pot trăi *in vitro*. O problemă asemănătoare o prezintă conservarea de organe pentru transplant, de mare importanță pentru viitorul medicinii.

Pe lîngă cele prezentate, o altă condiție importantă a integrității organismului este cea a *unității* dintre *psihic* și *somă*.

Integritatea sau *armonia* corpului omenesc nu este însă deplină, de aceea noțiunea de tot unitar nu poate fi absolutizată. Pentru aceasta există numeroase dovezi științifice recente. *Unitatea morfofuncțională a organismului uman trebuie înțeleasă în diversitatea ei.*

Structurile sînt atributul universal al existenței, așadar și al organismului uman. Termenul de „*structură*" provine din cuvîntul latinesc „struere" care înseamnă „a construi", „a clădi".

În sistemul biologic al organismului uman, analiza structurilor micro-şi macroscopice din constituţia sa este cheia de boltă a înţelegerii, nu numai a modului de organizare, de construcţie a corpului uman, ci şi a transformărilor produse în istoria sa filo- şi ontogenetică. Atributul esenţial al structurii biologice îl constituie *funcţia*. Funcţia participă, în mod dinamic la echilibrarea părţilor, a organelor, aparatelor, sistemelor, care formează corpul uman. Prin funcţie se realizează finalitatea unui sistem biologic dat. După definiţia lui Ludwig von Bertalanfy, *sistemul* este un complex de elemente aflate în interacţiune, aceste interacţiuni avînd un caracter organizat. Sistemul este deci o totalitate dinamică, cu o anumită structură, care, la rîndul său, are proprietăţi şi funcţii proprii. *Sistemele biologice*, printre care şi organismul uman, au, după cum s-a amintit, integritatea lor, integritatea fiind o trăsătură importantă oricărui sistem. Prin integritate sistemul capătă însuşiri noi, care definesc noua calitate, însuşiri pe care nu le au părţile componente, respectiv organele izolate. Aceasta deoarece organismul, ca întreg, derivă din însăşi interacţiunea ţesuturilor, organelor, aparatelor din constituţia corpului. Acestea reprezintă, la rîndul lor, *subsisteme* ale corpului omenesc.

Sistemele biologice sînt sisteme deschise cu *autoreglare, autoorganizare* şi *autoreproducere*. Autoreglarea se efectuează prin *conexiunea inversă* sau *feed-back*. Graţie conexiunii inverse se realizează *homeostazia* (termen introdus de Cannon). La realizarea homeostaziei organismului uman participă, în principal, *sistemul nervos* cu antene periferice sau receptori în fiecare organ şi, de asemenea, pe *cale umorală* (sînge, limfă, lichidul interstiţial), *sistemul endocrin*. Baza funcţională a sistemelor biologice o constituie mecanismele de *recepţie, prelucrare, transmitere a informaţiei* sau mesajelor, *integrarea* acestora şi *răspunsul* către efectorii din ţesuturi şi organe.

Organele şi aparatele, subsisteme ale corpului uman, pot fi clasificare din mai multe puncte de vedere. O clasificare, cu sferă mare de cuprindere biologică, le împarte în: *organe ale vieţii animale* sau *de relaţie* şi *organe ale vieţii vegetative*.

Organele din prima categorie efectuează, în principal, funcţiile vieţii de relaţie sau de legătură cu mediul. Ele au fost numite astfel deoarece sînt proprii organismelor animale şi nu se întîlnesc la plante. Din această grupă fac parte organele aparatului locomotor, care formează *soma* sau *partea somatică* a corpului: oase, articulaţii, muşchi — cu funcţie esenţială *locomoţia* —, precum şi *organele de simţ* şi *sistemul nervos*, care coordonează atît relaţiile cu mediul înconjurător, cît şi funcţiile tuturor organelor interne. La rîndul său sistemul nervos se împarte în *sistem nervos central, sistem nervos periferic* şi *sistem nervos autonom*. Locomoţia şi activitatea nervoasă sînt atribute proprii organismelor animale.

Cea de-a doua categorie, *organele vieţii vegetative* au fost numite astfel deoarece, sub formă de sisteme, ele sînt întîlnite şi la plante (vegetativ = ceea ce ţine de plante). La animale ele sînt numite şi *organe interne* sau *viscere*. Din această categorie face parte *organele aparatului digestiv* şi *respirator*, cu funcţii principale de *import* a, substanţelor nutritive şi oxigenului — deci funcţii predominant metabolice — prezentate de Fr. I. Rainer sub denumirea de *„organe ale aparatului de import al materiei"*; organele *sistemului de transport*, a sîngelui şi limfei sau sistemul cardiovascular; organele de excreţie — cu funcţie de *export* sau *eliminare* a produşilor rezultaţi din metabolismul substanţelor în organism sau *aparatul excretor*, respectiv, *urinar; organele aparatului de reproducere* sau *genital*, care asigură perpetuarea sau conservarea speciei şi transmiterea la urmaşi a caracterelor ereditare; şi, în sfîrşit, *organele sistemului endocrin*, cu rol în reglarea funcţiilor organismului prin *hormoni*, produşi de secreţie ai glandelor endocrine.

O altă clasificare a organelor, de mare importanţă anatomică, este fundamentată pe *originea lor embriologică: ectodermală, mezodermală* şi *endodermală* (vezi, cap. „Anatomia dezvoltării").

2.2. NOȚIUNI DE BIOLOGIA OMULUI

2.2.1. PRINCIPII GENERALE DE ORGANIZARE A CORPULUI UMAN

Forma și structura actuală, precum și funcțiile părților componente ale corpului uman, sînt rezultatul transformărilor produse treptat într-o îndelungată *evoluție filogenetică*. Toate aceste transformări sînt, în ultimă instanță, expresia adaptării continue la condițiile mediului extern și intern. Ele s-au realizat, mai întîi, pe treapta *biochimică* și *metabolică*, s-au imprimat *genetic* și se transmit la urmași în cursul *ontogenezei*. *Omul* este o *ființă istorică* și constituie punctul central al mediului său de viață, așa cum animalele inferioare lui ocupă puncte centrale în mediul în care ele trăiesc. În *sistemele* biologice, *omul reprezintă materia vie pe treapta ei superioară de organizare.*

O privire succintă în *filogeneză* permite să înțelegem, în comparație cu alte vertebrate, stadiile străbătute și factorii care au condiționat forma, arhitectura, structura microscopică și funcțiile organismului uman.

Analiza de ansamblu a organizării corpului animalelor inferioare omului relevă că acestea — în funcție de condițiile mediului extern — nu au avut de ales decît **viața** în *apă*, pe *sol* sau în *aer*. În aceste condiții, de exemplu, *locomoția* sau *deplasarea corpului*, principala funcție de relație cu mediul exterior, nu se putea realiza decît prin înot, tîrîre, zbor, fugă sau mers. Ca urmare, în *organizarea morfologică și funcțională* a corpului acestor animale, s-a urmat un număr mai redus din legile sau principiile fundamentale ale evoluției. Dintre acestea, esențiale sînt *legea polarizării, a simetriei bilaterale* și a *metameriei.*

2.2.1.1. Legea polarizării

Legea polarizării explică, în organizarea morfofuncțională a corpului animalelor, apariția extremității cefalice și a extremității caudale (fig. 16).

Extremitatea cefalică a apărut, s-a dezvoltat și perfecționat treptat în scara animală, din necesitatea explorării mediului, căutarea hranei sau fuga de pericol. Ea adăpostește, după cum este cunoscut, *encefalul* și *organele de simț* cele mai specializate, care participă împreună la coordonarea *funcțiilor vieții de relație*, respectiv a funcțiilor de legătură dintre organism și mediu, cît și a tuturor funcțiilor organelor interne. Aceste funcții au evoluat și ele treptat în filogeneză, încît pînă la om au devenit tot mai complexe.

Trecerea la viața terestră și schimbarea tipului de hrană, care, printre altele, a determinat separarea aproape totală a aparatului respirator de cel digestiv — ambele de origine comună, endodermală — s-a însoțit de numeroase transformări ale extremității cefalice. Se știe că nu toate animalele care au extremitatea cefalică posedă și *craniu*, fapt care a dus la clasificarea lor în **acraniote** și **craniote.** Craniul a apărut pe treptele superioare ale evoluției, componența sa cerebrală sau *neurocraniul* fiind o achiziție proprie vertebratelor. La acestea el capătă caractere noi, condiționate de dezvoltarea tot mai complexă a encefalului și specializarea organelor de simț de la acest nivel, de tipul de hrană, iar la om, pe lîngă acești factori, de trecerea la poziția verticală și dezvoltarea limbajului articulat.

La *pești*, datorită creșterii vitezei de mișcare și deci a creșterii presiunii apei în timpul loco-

moției, craniul, inițial membranos și cartilaginos (chondrocraniul primordial), devine osos (peștii osoși). La aceste vertebrate lipsește gîtul, segmentul de legătură al capului cu trunchiul. În schimb este foarte dezvoltat *aparatul branhial*. Piesele scheletului branhial se articulează între ele și totodată cu craniul, prin articulații mobile.

Dezvoltarea encefalului și perfecționarea organelor de simț la *reptile, păsări* și *mamifere*, precum și cerința unei mai mari mobilități a capului în vederea explorării mediului și integrării în mediu, a determinat apariția și dezvoltarea *gîtului*. El se formează, atît pe seama somitelor cervicale, cît și din materialul arcurilor branhiale.

Trecerea treptată la forma și arhitectura craniului și gîtului la om este un proces complex. Prezentarea filogenezei acestor părți ale corpului vertebratelor este sarcina *anatomiei*

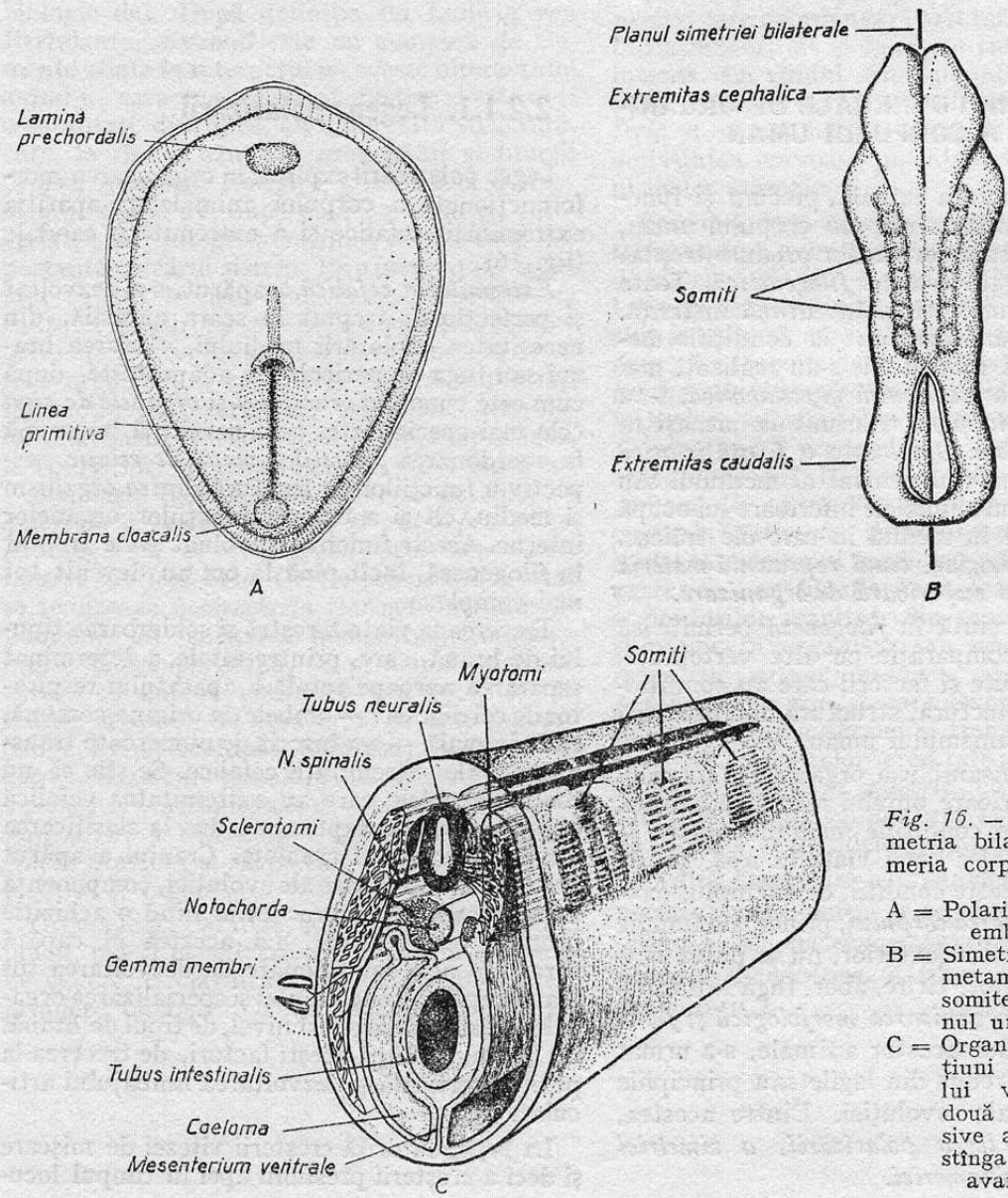


Fig. 16. — Polarizarea, simetria bilaterală și metameria corpului vertebratelor.
A = Polarizarea discului embrionar uman.
B = Simetria bilaterală și metameria primitivă somitelor la embrionul uman de 22 zile.
C = Organizarea unei porțiuni a trunchiului vertebratelor în două stadii succesive ale ontogenezei; stînga = stadiul mai avansat (schemă).

comparate. Menționăm doar că cele mai mari transformări ale extremității cefalice s-au produs în trecerea de la reptile la mamifere, iar cel de-al doilea salt s-a realizat în trecerea la **om,** prin ridicarea la *poziția verticală* sau *ortostatism.* Asupra acestor noțiuni se va reveni în capitolul de anatomie a capului și gîtului.

Extremitatea caudală, opusă extremității cefalice, a devenit, la pești, motorul propulsiei, al deplasării corpului în mediul acvatic. Prin trecerea la viața terestră și apariția *membrelor,* acestea preiau, pe lîngă *funcția de susținere* a corpului, *funcția de propulsie* sau *deplasare.* Ea se însoțește totodată de remanieri ale extremității caudale a corpului.

În ontogeneza umană polarizarea și deci schițarea extremităților, cefalică și caudală, se produce timpuriu, cînd în evoluția sa embrioblastul trece — prin alungire — de la forma de *disc embrionar* la cea de *scut embrionar* (vezi capitolul „Anatomia dezvoltării").

2.2.1.2. Legea simetriei bilaterale

Factorii de mediu, reprezentați de acțiunea uniformă și simultană a presiunii apei și, ulterior, a aerului asupra corpului animalelor în mișcare, au determinat construcția și organizarea sa pe *principiul simetriei bilaterale.* O secțiune a corpului în planul median îl împarte în două *jumătăți simetrice* numite **antimere.** În ontogeneză se consideră că simetria bilaterală ar fi ordonată încă în zigot, condiționată fiind de locul de pătrundere al spermei în ovul în timpul fecundației. După prima diviziune de segmentație, cele două blastomere sînt, în mare măsură, simetrice. Separarea celor două blastomere poate da naștere la gemenii univitelini, aproape identici.

La **om,** simetria bilaterală, bine reflectată în perioadele inițiale ale dezvoltării embrionare, se modifică treptat în cursul evoluției ulterioare. Cordul, de exemplu, devine asimetric, încă din stadiul de 8—10 somite. Corpul uman, inclusiv capul și gîtul, sub influența factorilor funcționali, a pierdut din simetria bilaterală inițială. El prezintă *asimetrie viscerală* — de *formă* și *poziție* — și chiar *asimetria părților somatice.* Asimetria viscerală rezultă din creșterea inegală a organelor. De exemplu, ficatul, în primele stadii de dezvoltare, este un organ simetric, dar devine, în dezvoltarea ulterioară, asimetric; există o asimetrie de formă și numerică a lobilor plămînului; emisfera cerebrală stîngă este mai dezvoltată decît cea dreaptă, printre factorii care au condiționat această asimetrie se numără apariția limbajului articulat și folosirea, în mai mare măsură — la dreptaci —, a membrului superior drept. Nici *părțile somatice* ale corpului nu sînt perfect simetrice. Asimetria lor se observă însă mai greu. Ea este indusă de asimetria viscerală, de împovărarea diferită a celor două antimere în stațiunea bipedă, de funcționarea mai intensă a unui membru (dreptaci, stîngaci), de unde și greutatea, ceva mai mare, a jumătății drepte a corpului la dreptaci, inegalitatea de lungime a membrelor perechi sau asimetria amprentelor fețelor plantare ale picioarelor pe suprafața de sprijin etc. Tot factorii funcționali, printre care *presiunea de masticație,* inegal dezvoltată la nivelul celor două jumătăți ale arcadelor dentare, au indus, în mare parte, asimetria normală a feței.

2.2.1.3. Metameria

Odată cu polarizarea și simetria bilaterală, presiunea exercitată asupra corpului în mișcare a determinat, în vederea unei mai bune funcții de deplasare, *construcția segmentară* sau *metamerică* a acestuia. Formațiunile anatomice din constituția sa se dispun ca niște felii sau segmente care se urmează una pe alta, numite **metamere,** cum sînt vertebrele, coastele, nervii intercostali, arterele intercostale (fig. 17). La animalele inferioare ea se păstrează ca tip de construcție definitiv (anelide). În cursul embriogenezei, cu excepția tubului digestiv, metameria primitivă a somitelor, miomerelor, scleromerelor, neuromerelor se observă evident. Ulterior, în timpul morfogenezei, *metameria primitivă* și *secundară* se modifică tot mai mult, iar în unele părți ale corpului chiar dispare. Această modificare este condiționată de specializarea funcțională progresivă a părților componente ale corpului. La om dispare complet metameria capului și membrelor și se păstrează, parțial, la nivelul trunchiului. *Dispariția metameriei ar constitui deci un progres pe scara evoluției.*

Principiile fundamentale de construcție și organizare a corpului prezentate sînt comune tuturor **vertebratelor** *(vertebrata)*. Ele au fost clasificate încă din antichitate, de Aristotel, în: pești, amfibieni, păsări și mamifere, la care, ulterior, amfibienii au fost împărțiți în amfibieni propriu-ziși și reptile. Vertebratele se aseamănă între ele prin mai multe caractere, fapt pentru care au fost clasificare în *grupe*, cu valoare superioară clasei, sau ținînd seama

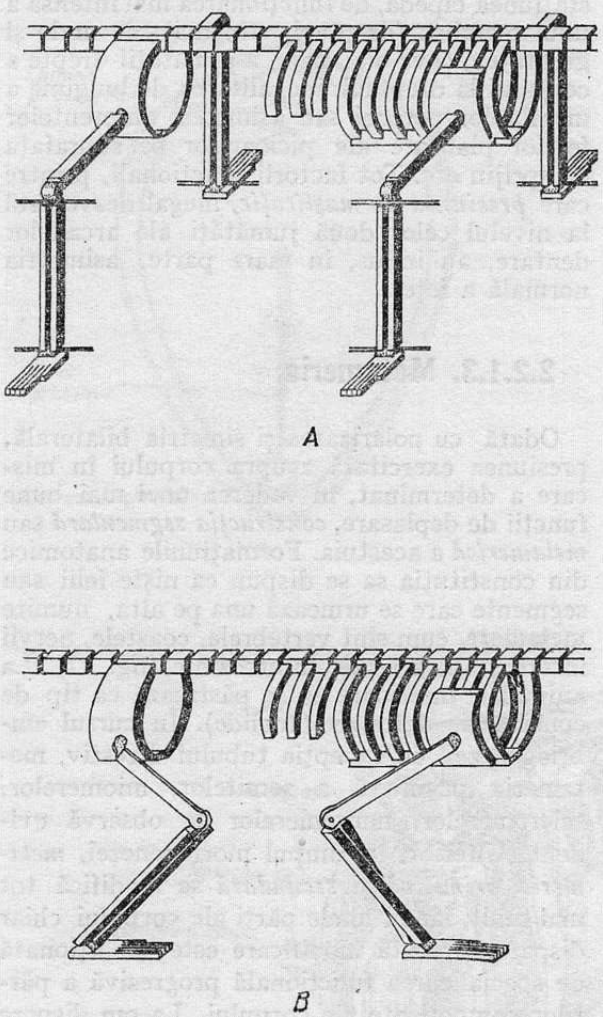


Fig. 17. — A, B = Metameria scheletului definitiv al trunchiului la patrupede (schemă după B. Kummer). C = Corpul uman: jumătatea stîngă = metameria scheletului trunchiului; jumătatea dreaptă = dermatomerele.

de diverse alte caractere. *Huxyley* le-a împărțit în: *ihtiopside (ihtiopsida)*, din care fac parte peștii și amfibienii: în *sauropside (sauropsida)* incluzînd reptilele și păsările și cea de-a treia categorie, *mamiferele (mammalia)*, denumire dată de *Ch. Linné*. Din acest punct de vedere, după cum în cursul dezvoltării embrionare sînt lipsite sau prezintă amnios, vertebratele au fost clasificate în: anamniote și amniote. *Anamniotele (anamniota)* sînt vertebrate inferioare, lipsite de amnios și cuprind: peștii și amfibienele. *Amniotele (amniota)*, vertebrate superioare, ca evoluție și construcție a corpului, sînt prevăzute cu amnios și includ: reptilele, păsările și mamiferele. În cadrul **mamiferelor** *(mammalia)*, din care circa 3 200 specii trăiesc și astăzi, iar cu aproximație 6 000 specii sînt dispărute, se disting trei trepte de evoluție: monotremele, marsupialele și placentarele. *Monotremele (prototheria* sau *monotremata)* reprezintă un grup de mamifere mai puțin evoluate. Ele au cloacă și un orificiu comun pentru tubul digestiv, căile urinare și genitale, fiind ovipare, cum sînt și reptilele. *Marsupialele (metatheria* sau *marsupialia)* constituie treapta mijlocie de evoluție, un grup de mamifere vivipare, dar embrionul se dezvoltă în uter și folosește doar parțial o placentă rudimentară, după care își continuă dezvoltarea în *marsupiu*, o pungă de pe fața ventrală a corpului femelelor. Ele posedă două vagine și conducte genitale, mai mult sau mai puțin independente. *Placentarele (eutheria* sau *placentalia)* reprezintă a treia și cea mai evoluată ramură a mamiferelor. Embrionul se dezvoltă în uter complet, organul de schimb, placenta, fiind bine dezvoltat. Din acest grup fac parte: *insectivorele, rozătoarele, carnivorele*, cetaceele și *primatele*.

2.2.2. ETAPE ALE EVOLUȚIEI ȘI APARIȚIEI SPECIEI UMANE

Viața pe Terra a apărut, așa cum se estimează astăzi, în urmă cu circa 600 milioane de ani. La aproximativ 200 milioane de ani de la apariția vieții, din *pești* cu *respirație aeriană* s-au dezvoltat primele *amfibiene*, iar la circa 345 milioane de ani și-au făcut apariția *reptilele*. Acestea au avut inițial o largă răspîndire pe pămînt. Reptilelor le-au succedat *mamiferele*, iar, pe altă linie a evoluției, s-au dezvoltat *păsările*. În cadrul mamiferelor, în urmă cu circa 73 milioane de ani, au apărut *primatele*.

2.2.2.1. Mamiferele *(Mammalia)*

Mamiferele *(Mammalia)*, vertebrate superioare pe scara evoluției, au luat locul reptilelor ca răspîndire pe Terra, deoarece au cîștigat cîteva *caractere esențiale*, care le-a permis o *adaptare* mult mai bună la condițiile mediului ambiant sau peristazei.

Un prim caracter pozitiv dobîndit de ele îl constituie **homeotermia.** De ce? Pentru că homeotermia este mult mai favorabilă activităților metabolice celulare decît poikilotermia. Reptilele, vertebrate cu sînge rece sau poikiloterme, nu s-au bucurat de acest avantaj și, fiind mai *dependente*, din acest punct de vedere, de condițiile de mediu, au fost supuse, în mare măsură, intemperiilor climatice de pe pămînt, în diversele epoci străbătute. Probabil din această cauză au dispărut reptilele ancestrale. Homeotermia, deși este întreținută cu o foarte mare parte din energia totală a organismului, a transformat mamiferele în organisme *independente* de sursele exterioare de căldură. Acesta este unul din factorii care le-a permis răspîndirea largă, pe toate arealele de viață ale Terrei. În vederea economiei de energie, homeotermia a condiționat apariția *pilozității* corpului și a *stratului adipos* de sub tegument.

Un alt caracter dobîndit de mamifere în cursul evoluției îl constituie apariția **dentiției heterodonte,** care constă în diversificarea formei dinților. În raport cu reptilele, care prezentau *homodonție*, sau dinți uniformi, *heterodonția*, aducînd cu sine transformări ale organelor masticatoare, a lărgit și diversificat posibilitățile de *hrană* ale mamiferelor. La reptile falca inferioară (fig. 18) este formată din mai multe oase, dintre care unul, osul dental, este purtătorul dinților uniformi (homodonți). Articulația acestei fălci nu se realizează direct cu craniul, ci este o articulație mobilă, între osul articular și cvadrat, numită *articulația cvadratoarticulară*. În trecerea la mamifere, oasele, articular și cvadrat, ale fălcii inferioare de la reptile, devin oscioare ale *urechii medii*, puse în slujba *auzului*. Respectiv,

osul articular devine ciocan *(malleus)*, iar cvadratul, nicovală *(incus)*. Ca urmare, articulația fălcii inferioare a reptilelor, sau cvadratoarticulară, devine articulația dintre ciocan și nicovală în urechea medie a mamiferelor. Osul purtător al dinților neuniformi (heterodonții) ai mamiferelor, sau *mandibula*, reagenitori), alimentați postnatal, pe durate diferite de timp, cu lapte matern, de unde și numele acestor vertebrate *(mammalia)*. În cursul evoluției, de această achiziție se leagă, în cea mai mare măsură, progresul către **comportamentul inteligent** al mamiferelor, stimulat și de alți factori, acesta însă, fiind unul

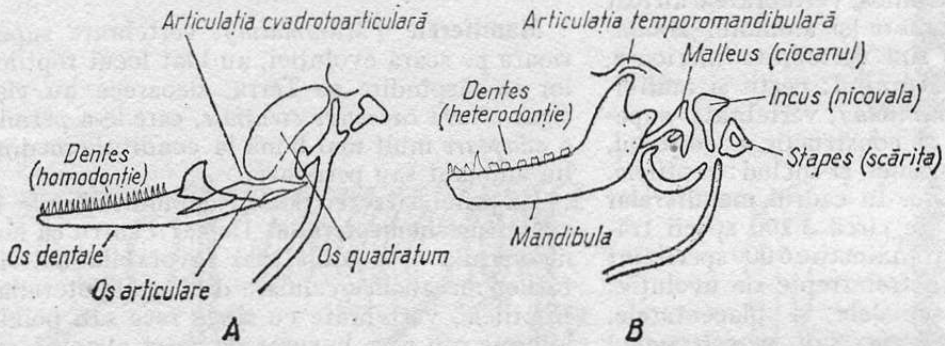


Fig. 18. — Transformările fălcii inferioare a reptilelor în trecerea la mamifere (schemă după Gaupp, 1910).
A = reptile; B = mamifere.

lizează un progres, în sensul că se va articula direct cu craniul, respectiv cu partea scuamoasă a osului temporal. Este adaptarea pentru o masticație mai bună și cu posibilități de împrăștiere în cutia craniană a forțelor rezultate din presiunile de masticație diferite după natura alimentelor.

Așa a apărut articulația temporomandibulară și totodată splanchnocraniul (botul) caracteristic mamiferelor, cu mod de hrană diferit. Concomitent, la nivelul capului se specializează organele de simț, în special **mirosul,** multe mamifere devenind *macrosmatice*, condiționînd dezvoltarea pronunțată, la nivelul creierului, a rinencefalului.

Al treilea caracter important în evoluție l-a constituit trecerea mamiferelor superioare la **modul de reproducere vivipar** *(viviparitas)*. În comparație cu reptilele și păsările, ovipare, cu dezvoltare embrionară în mediul extern și, deci, expusă prejudiciilor peristazei, dezvoltarea embrionară la vivipare are loc în *uterul matern*. Protecția de către organismul matern, precum și schimburile placentare active și complexe, constituie un mare progres al reproducerii mamiferelor placentare. Ciclul oestral și durata gestației sînt diferite la speciile de mamifere.

Modul de reproducere vivipar a condiționat concomitent **grija sporită față de urmași** (proesențial. Comportamentul inteligent al mamiferelor are următoarele particularități:

— *plasticitate;*

— *adaptare* mult mai bună la condițiile de mediu;

— *curiozitatea*, care se dezvoltă progresiv;

— capacitatea de *a învăța;*

— proprietatea de a reține din experiența trăită, respectiv, *memoria* și

— în final, într-un anumit fel, *posibilitatea de a gîndi.*

Se consideră că acesta este unul din factorii principali care a determinat diferențierea, în cadrul mamiferelor, a primatelor, din care face parte și *omul.*

2.2.2.2. Primatele

Primatele sînt mamifere cu *viață arboricolă*, apărute după cum se estimează, în urmă cu circa 73 milioane de ani. Acest mod de viață a contribuit la dezvoltarea văzului, auzului și a părților corespunzătoare ale creierului. În acest fel s-au lărgit posibilitățile de *explorare a mediului*, căutarea hranei, a partenerului, sau fuga de pericol. Treptat, s-a redus rolul simțului mirosului, devenind în final *microsmatice*. În plus, s-au perfecționat *membrele*, *prehensiunea* și în general *locomoția*, unele dintre ele trecînd și la viața pe sol, cu postura

semiverticală a corpului. Dezvoltarea treptată a creierului sau *cerebralizarea* a mărit totodată posibilitățile de *răspuns* la stimulii din mediul ambiant (fig. 19).

În rîndul primatelor s-au diferențiat treptat, potrivit clasificării din subcapitolul precedent: *lemurienele, tarsioidele* și *antropoidele*.

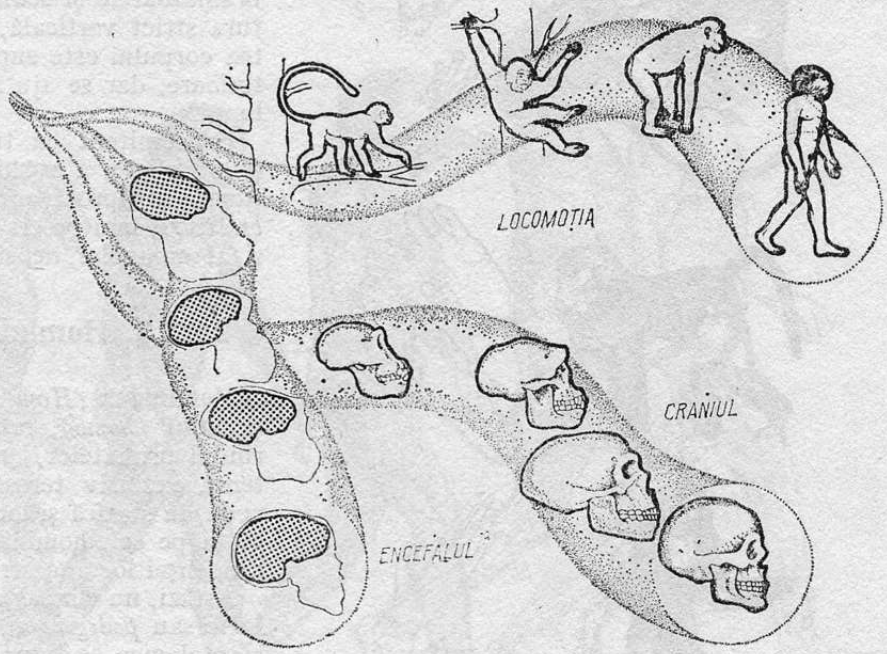


Fig. 19. — Evoluția locomoției, craniului și encefalului la primate (schemă după C. Rayner și colab., 1976).

O altă clasificare împarte primatele în 4 grupe principale:

— prosimienii;
— simienii sau maimuțele;
— antropomorfele sau pongidele și
— hominidele

Prosimienii sînt primatele arboricole cu corpul cel mai mic, caracterizate prin aceea că trăiesc pe ramuri subțiri de arbori și arbuști, duc viață nocturnă, se hrănesc cu insecte, larve și fructe mici (fig. 20). *Locomoția* are distinct faptul că *sar* și *se cațără*, ceea ce a atras după sine creșterea pronunțată în lungime a membrelor posterioare, cele anterioare fiind mai scurte; au coadă lungă, prehensibilă, cu care se agață și se balansează, aceasta devenind un al 5-lea membru. Astăzi trăiesc unii prosimieni, fără a fi mult schimbați, în Madagascar (lemuriene).

Simienii sau maimuțele au ca particularități corpul mai mare decît al prosimienilor; se hrănesc cu larve, fructe, ouă de păsări și păsări; trăiesc pe arbori cu ramuri mai groase. Au *locomoție patrupedă*, cu membrele cvasiegale; aleargă, se cațără și sar prin arbori; degetele sînt mai scurte, iar la mîini și picioare prezintă pernuțe, fără mare sensibilitate; se balansează și au coadă lungă (babuinul de astăzi). Maimuțele vechi au dispărut.

Antropomorfele sau pongidele sînt reprezentate de gibon, urangutan, gorilă, cimpanzeu. Ele sînt arboricole, dar unele, ca gorila și cimpanzeul, duc o parte mare din viață pe *sol*, reîntorcîndu-se pe arbori în cursul nopții. Pongidele au corpul mare și unele dintre ele sînt acrobați arboreali agili (gibonul). O particularitate a acestora este *reducerea splanhnocraniului* față de simieni și pierderea cozii. În dezvoltarea membrelor și *locomoție* o caracteristică a antropomorfelor *mici* o constituie **brahiația** cu creșterea mare în lungime a membrelor anterioare. Brahiația este o adaptare la viața arboricolă și *locomoția prin balansare*, prinzîndu-se alternativ cu cîte un membru anterior, sau ambele, de ramurile arborilor și avansînd prin balansare. În aceste condiții membrele anterioare se poziționează în extensie, superior de cap, iar suprafața de sprijin a

corpului prin mîini sau autopod, cu care se cațără, se află deasupra centrului de greutate a corpului, deci un echilibru stabil în timpul balansării, după care urmează zborul (săritura). Gorila și cimpanzeul sînt considerate *semibrahiatoare* și nu brahiatori adevărați. Ducînd o parte din viață pe sol ele sînt temporar bipede. Mîna și piciorul sînt prehensibile, cu policele scurt, puțin depărtat, iar restul degetelor, lungi. În deplasarea pe sol, brahiatoarele și semibrahiatoarele nu au postura strict verticală, ci *semiverticală*. Greutatea corpului este suportată de membrele posterioare, dar se ajută cu cele anterioare, mai lungi.

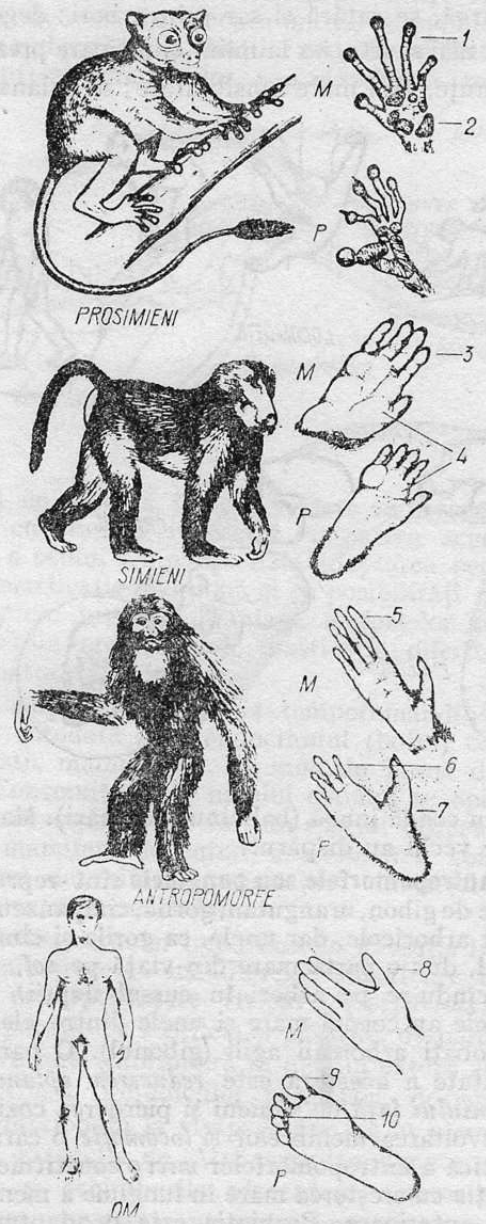


Fig. 20. — Evoluția mîinii și piciorului (autopodul) la primate (schemă parțial modificată, după Rayner și colab., 1976).
M = mînă; P = picior; 1 = degete alungite; 2 = pernuțe adezive; 3 = degete scurte; 4 = pernuțe insensibile; 5 = degete drepte, lungi; 6 = degete scurte; 7 = haluce opozabil; 8 = police opozabil; 9 = haluce neopozabil; 10 = degete scurte.

Concomitent cu transformările de postură și locomoție, a evoluat progresiv, prin condiționare reciprocă cu acestea, procesul de *cerebralizare*, mai precis de *telencefalizare*, precum și al organelor de simț aferente.

2.2.2.3. Hominidele *(Hominidae)*

Hominidele *(Hominidae)*, cărora le aparține și **omul** *(homo)*, reprezintă ultima grupă în rîndul primatelor, cu adaptări specifice, existență exclusiv terestră și postură deplin bipedă, în statică și locomoție. Dar, deși își duc viața pe sol, hominidele poartă semnele descendenței lor ancestrale.

Astăzi, nu cunoaștem deplin arborele genealogic sau *pedigree*-ul omului, dar dovezile paleontologice se înmulțesc treptat. De aceea, în familia hominidelor, una din clasificări distingea două subgrupuri. **Pitecantropul** și **Homo.** Pitecantropul are numai reprezentanți *fosili* cu denumiri date după locul unde au fost descoperiți; **Pithecanthropus erectus,** descoperit de Dubois în Java (1894). **Pithecanthropus Pekinensis,** găsit într-o peșteră de lîngă Beijing.

Pe de altă parte, cel mai vechi hominid, foarte apropiat de antropomorfe, este considerat *Ramapithecul* (fig. 21). Se afirmă că a apărut în urmă cu circa 14 milioane de ani, își ducea existența în liziere de păduri, fiind parțial arboricol și avea policele mai scurt. Precum cimpanzeii, Ramapitecul trăia și el în *grupuri familiale* de un anumit fel. Acestea aveau însă caracter prea schimbător, erau laxe. Promiscuitatea sexuală era regula și în cadrul ei se remarcă dominanța, care, mai tîrziu, sub alte forme, a generat haremul.

Australopithecul (australantropul, mai corect), descendent al Ramapitecului, a apărut

acum 4—5 milioane de ani și aparține unei ramuri a primatelor antropomorfe, dar cu evoluție diferită (fig. 21). Australopitecii au părăsit pădurile și trăiau în savanele tropicale și subtropicale. Aveau talia de 1,30 — 1,45 m, asemănătoare cu a pigmeilor de astăzi (africani). În căutarea hranei în savane, ei s-au organizat în *grupuri sociale* mai strînse, care, într-un fel, reprezentau grupurile de *vînători*. De asemenea, cînd acești strămoși ai omului au ajuns în savane s-au redus mijloacele de apărare. Ca urmare au început să-și facă *unelte* din piatră cioplită, os și fildeș, unele de apărare și altele de căutarea și prepararea hranei. Concomitent se hrăneau, probabil, cu rădăcini, tuberculi, fructe și animale mici. Dar, toate acestea presupun un *comportamen inteligent*, deliberat, intenționat și conștient. Într-adevăr, biologic se spune că Australopithecul era rezultatul interacțiunii fericite între: stațiunea bipedă, mîna eliberată de sol și specializată pentru prehensiune, cu policele mai lung și opozabil, iar celelalte degete mai scurte și creierul mult mai evoluat.

În urmă cu aproximativ 800 000—1 200 000 de ani a apărut **homo erectus,** strămoșul mai apropiat al omului actual (fig. 21). El folosea

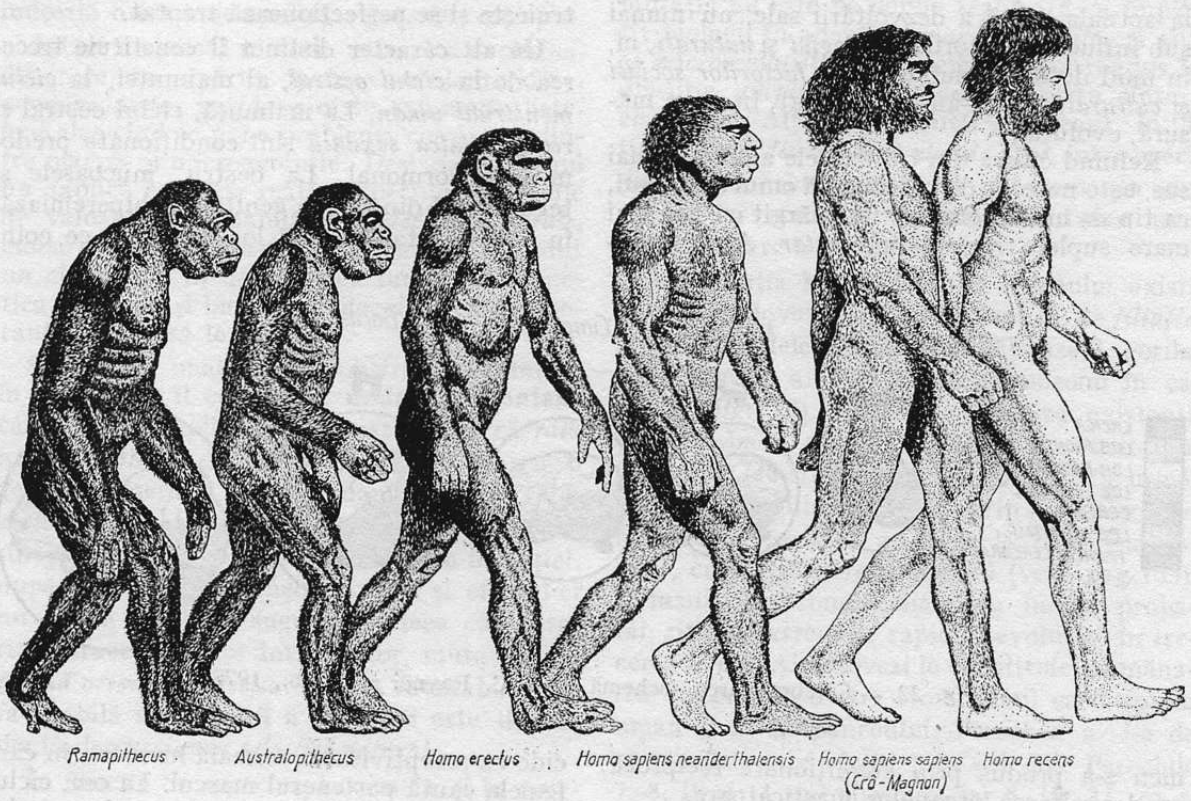


Fig. 21 — Evoluția hominidelor (schemă după C. Rayner și colab., 1976).

din plin *uneltele*, stăpînea *focul* și trăia în peșteri și pe terasele înalte ale cursurilor de apă. Era un mare vînător, dar se spune că parțial a fost canibal. Avea talia de circa 1,60 m, asemănătoare cu a boșimanilor de astăzi.

Specii umane fosile mai recente decît *Homo erectus* sînt reprezentate de: *omul de Heidelberg (Homo sapiens Heidelbergensis)*, din pleistocenul inferior (pentru Europa), de la care s-a găsit o mandibulă; *omul de Neanderthal (Homo sapiens Neanderthalensis)*, ținînd de pleistocenul mijlociu; *omul de Cro-Magnon (Homo sapiens sapiens)* din pleistocenul superior.

2.2.2.4. Omul actual *(Homo recens)*

Omul actual *(Homo recens)*, numit și omul contemporan, are inteligența și creierul cele mai dezvoltate, *gîndește* și dispune de *limbajul articulat* (fig. 21). El reprezintă materia vie pe treapta superioară de organizare și a ajuns la actuala etapă a dezvoltării sale, nu numai sub influența factorilor *biologici* și *naturali*, ci, în mod deosebit, sub aceea a *factorilor sociali* și *culturali*, care i-au condiționat, în mare măsură, evoluția.

Reluînd cîteva din caracterele analizate mai sus, este necesar de precizat că omul devenind, ca tip de hrană, *omnivor* și-a lărgit cu cea mai mare suplețe *regimul alimentar*. Acest fenomen s-a produs prin condiționare reciprocă, cu dezvoltarea organelor masticatoare.

Dezvoltarea creierului cu excelentul control al echilibrului sau al activității mîinii au evoluat paralel cu *dezvoltarea activității nervoase superioare* (fig. 22). La naștere, raportul între greutatea corpului și creierului este același la om și cimpanzeu, în proporțiile specifice unuia și altuia. Întreaga dezvoltare embrionară este asemănătoare. După naștere apare însă o mare deosebire.

Cimpanzeul se dezvoltă și crește mult mai repede corporal decît omul. La fel și *comportamentele specializate* ale cimpanzeului. Creșterea mare și în special rapidă a corpului, modifică raportul ponderal cu creierul, care își încheie dezvoltarea mai devreme. Puiul de cimpanzeu se cațără mult mai repede pe trunchiul mamei, deoarece și fibrele nervoase se mielinizează mai repede decît la copilul mic uman. Omul, după naștere, beneficiază de o dezvoltare mult mai lungă sau tinerețe prelungită (neotenie) și deci de *capacitate de a învăța*. Așadar, creierul uman rămîne imatur o mai mare perioadă de timp, în care crește, se intruiește și se perfecționează treptat.

Un alt caracter distinct îl constituie trecerea de la *ciclul oestral*, al maimuței, la *ciclul menstrual uman*. La maimuță, ciclul oestral și *receptivitatea sexuală* sînt condiționate predominent hormonal. La oestru, mucoasele și tegumentul din zonele genitale se hiperemiază, în această etapă avînd loc ovulația, ce coincide cu receptivitatea sexuală maximă, în care femela caută partenerul mascul. La om, ciclul devine menstrual, reglat hormonal și cu periodicitate lunară, iar receptivitatea sexuală *permanentă*. Receptivitatea sexuală la om este dependentă în mare măsură de *stimulii vizuali, psihici* și *sociali*. Ea *se cerebralizează*, deci. Așa se explică apariția și dezvoltarea la femeie a ornamentației (de seducție), prin purtarea de cercei, folosirea machiajului și altor cosmetice. Toate acestea au creat comportamentul sexual uman.

Ce a însemnat cerebralizarea și dezvoltarea, unică în lumea vie, a tipului de locomoție bipedă, pentru structurile componente și realizarea *formei actuale* a corpului uman — cu evoluție în milioane de ani — , se vor trata în capitolul următor.

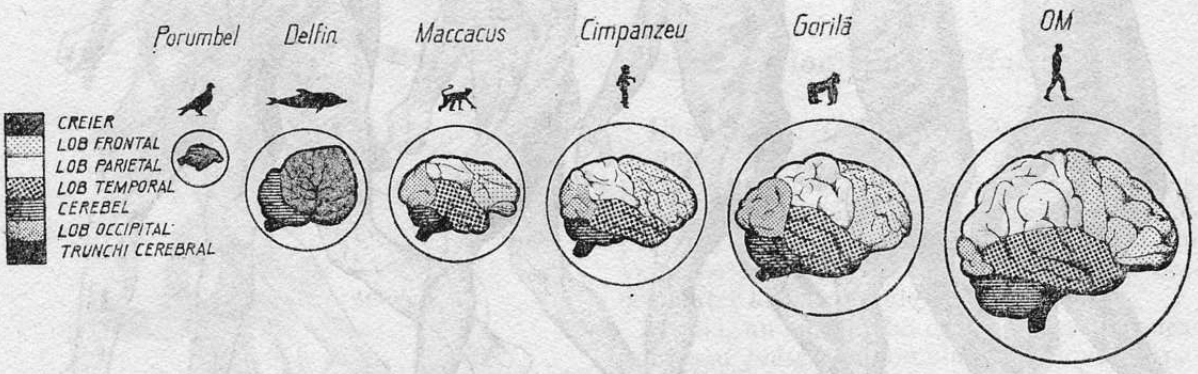


Fig. 22. — Cerebralizarea (schemă după C. Rayner și colab., 1976).

2.2.2.5. Mecanismele intime ale evoluției

Problema esențială, care rămîne de elucidat, este aceea a *mecanismelor intime* ale **evoluției**, în trecerea la **om.** În prezent, ea a devenit fără îndoială o temă de analiză a *geneticii evoluției.*

Astăzi nu există o teorie unitară a evoluției, deoarece au apărut ipoteze neolamarkiste, neodarwiniste, antidarwiniste sau neutraliste, mai ales cînd se pune problema corelației dintre macro- și microevoluție. Deși darwinismul nu explică evoluția reală a speciilor, la ideile de valoare inestimabilă ale *selecției naturale,* emise de Darwin, nu se poate renunța. Ele sînt un cîștig real în dezvoltarea lumii vii. Genetica evoluției și biologia moleculară contemporană trebuie să le clarifice.

Se admite unanim că substratul evoluției, în lumea vie îl constituie **mutațiile spontane** care sînt întîmplătoare. Se estimează că *rata* mutațiilor este de 10^{-5}(1 : 100 000) pentru o genă și generație. Predominant ele sînt *vătămătoare* pentru un organism și numai rareori sînt *favorabile.* Pentru că, între cauza mutației, după cum afirmă François Jacob, și efectul ei nu există corelație sugerează ideea că, datorită caracterului lor întîmplător, mutațiile *nu pot să orienteze selecția.* Soarta favorabilă, nefavorabilă sau neutră a mutației este dependentă de *presiunea selecției naturale.*

În funcție de caracterul acesteia și în corelație cu condițiile peristazei, mutațiile nefavorabile sau dezavantajoase speciei sînt anihilate în procesul de adaptare. Astfel se realizează **adaptarea.** La plante, *speciația* sau apariția de specii noi, în cadrul celor existente, se produce prin mutații ale întregului genom, ceea ce nu se întîmplă la lumea animală.

Faptul că relația dintre macro- și micromutație nu este pe deplin rezolvată, a împărțit biologii în adepți ai *macromutațiilor* și alții ai *micromutațiilor.* De asemenea s-a readus în discuție *amplificarea genelor,* pentru sinteza enzimelor. Alți evoluționiști sugerează, în ultimul timp, *fluxul orizontal de gene,* între specii diferite, considerîndu-se că un asemenea mecanism ar contribui la fundamentarea unei teorii unitare a evoluției.

În evoluția hominidelor și a omului există în prezent dovezi suficiente genetice, de *filiație.* Antropomorfele, între care cimpanzeul, gorila, urangutanul, au cîte 48 de cromozomi în cariotip (fig. 23). Aceasta sugerează existența unui *strămoș comun.* Trecerea la cariotipul uman, cu 46 cromozomi, s-a realizat în urmă, probabil cu milioane de ani, prin *remanieri cromozomiale.* Acestea au avut la bază *translocații,* cu *fuziune cromozomială* (vezi, pag.135). Remanierile cromozomiale au indus, probabil, ritmul extrem de rapid al evoluției în trecerea la om. Alte dovezi le constituie asemănarea pregnantă dintre cromozomii cariotipului uman și al cimpanzeului. Perechea a 3-a de cromozomi este identică la cei doi. Perechile 7, 8, 10 și 11 sînt similare, iar 6, 19, 21, ca și cromozomul sexual X, conservative, au rămas neschimbate. De asemenea, tehnicile moderne

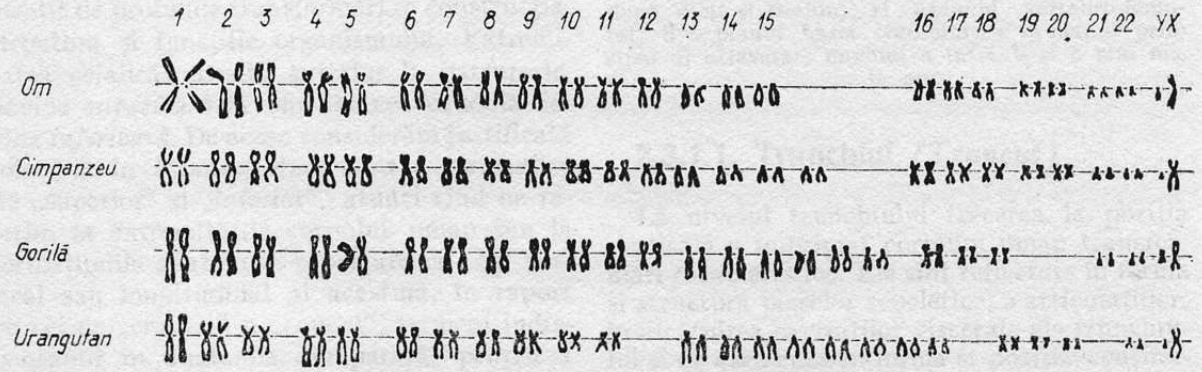


Fig. 23. — Cariotipul uman și al maimuțelor antropomorfe cu echivalențele cromozomiale (din Czihak, Langer și Ziegler, 1981, după Autrum și Wolf).

de *bandare cromozomială* (vezi, pag. 135) au arătat că din cele 500 benzi ale genomului de urangutan, prezente la gorilă și cimpanzeu, se pot omologa în proporție de 98% cu cele de la om. Un fapt important în evoluția hominidelor îl constituie *fluorescența* foarte puternică a cromozomului Y la gorilă, cimpanzeu și om, care lipsește la urangutan, ceea ce înseamnă un fenomen de regresiune secundară la acesta din urmă. Altă observație este aceea că brațul lung al cromozomului 9, la cimpanzeu, este omolog cu brațul lung al cromozomului 5 uman. Totodată, se consideră că cromozomul 2 metacentric din cariotipul uman, a luat naștere prin fuziunea a doi cromozomi acrocentrici de la antropomorfe.

Examenul biochimic al proteinelor umane și altor primate, arată comparativ că, 90% din aminoacizi sînt identici, omul fiind mai apropiat de cimpanzeu, decît de gorilă și alte primate, ceea ce pledează pentru un strămoș comun cu cimpanzeul.

Acestea au fost cîteva din aspectele privind locul omului în evoluția lumii vii.

În final, subliniem că omul evoluează și astăzi, evoluția sa fiind logic legată de cea a Terrei și a societății umane, schimbările se produc însă în sute de mii de ani. Pe de altă parte, *ingineria genetică* actuală poate schimba, pe cale artificială, și sensul evoluției omului, nu numai pe cel din lumea animală și vegetală. De aceea, cercetarea în acest domeniu intră treptat sub controlul jurisdicției.

2.3. PARTICULARITĂȚI ALE FENOTIPULUI UMAN

2.3.1. ORTOSTATISMUL ȘI FORMA CORPULUI UMAN

Forma corpului uman s-a realizat treptat, sub influența mai multor factori determinanți. În subcapitolul precedent s-au arătat apariția și principiile fundamentale de construcție și organizare a corpului animal pînă la om. Analiza mai amănunțită a factorilor și mecanismelor generale, care au determinat forma și structura corpului, permite să desprindem ca fiind esențiali: viața terestră și trecerea omului, sub influența condițiilor mediului ambiant, la poziția verticală sau ortostatism, dezvoltarea mare a encefalului și specializarea organelor de simț, din necesitatea unei mai bune coordonări a funcțiilor de legătură cu mediul și, implicit, a propriilor funcții, schimbarea tipului de hrană, și, odată cu aceasta, viața socială, apariția limbajului articulat — principalul sistem de comunicare dintre oameni.

Saltul la *poziția verticală* sau *ortostatism* s-a însoțit de profunde transformări în construcția, structura și funcțiile organismului. Extremitatea cefalică, situată anterior la patrupede, devine *superioară* la om, iar cea caudală devine *inferioară*. De aceea considerăm justificată folosirea în *Nomina Anatomica* a termenilor de „superior" și „inferior", atunci cînd ne referim la extremitățile corpului uman sau la formațiunile anatomice raportate la axul vertical sau longitudinal al acestuia, în raport cu cei de „cranial" și „caudal", termeni indispensabili în anatomia comparată, pentru a nu da naștere la confuzii. Transformările produse sub influența factorilor de mai sus se reflectă în structura și dinamica trunchiului și membrelor și, tot atît de evident, în cea a extremității cefalice (fig. 24).

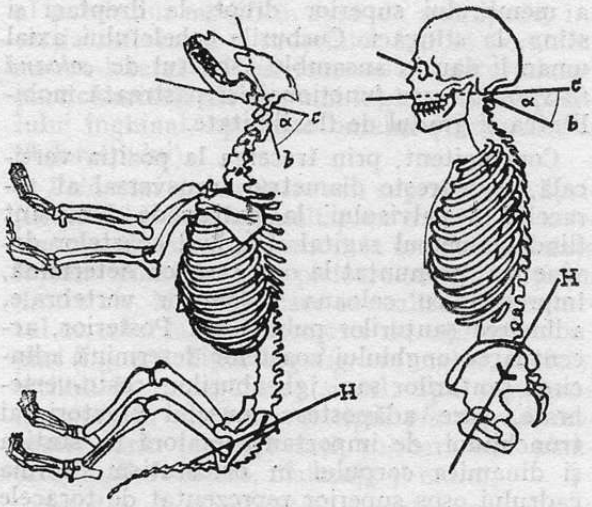


Fig. 24. — Scheletul trunchiului la om și un patruped, în orientare corespunzătoare (schemă după Wolf și Brehm); H = planul vertebro-femural; b = planul bazei craniului; c = planul principal al atlasului; unghiul α între b și c mai mic la om.

2.3.1.1. Trunchiul *(Truncus)*

La nivelul trunchiului trecerea la poziția verticală a imprimat corpului uman transformări caracteristice. Ele sînt reflectate în forma și structura pieselor scheletice, a articulațiilor, în alcătuirea cavităților viscerale ale trunchiului și de asemenea în forma și poziția conținutului acestor cavități, reprezentat de *organele interne*.

Scheletul axial al trunchiului, format de coloana vertebrală, are la patrupede poziție orizontală și este situată excentric, pe linia mediană a peretelui dorsal. La mamiferele domestice, de exemplu, ea prezintă numai două curburi, una *cervico-toracică*, convexă ventral și alta *toraco-lombară*, convexă dorsal, iar unghiul lombo-sacral este șters, ca de altfel și curbura sacrului. La om prin ridicarea în poziția verticală, coloana vertebrală se deplasează mai anterior, înscriindu-se în *axul longitudinal de susținere și mișcare* al corpului. Totodată, se dobîndesc cele patru curburi în planul mediosagital, promontoriul — caracteristic omului — proemină mult anterior, curbura sacrului fiind și ea mai accentuată. Tot specifice sînt cele două curburi în planul frontal, condiționate de activitatea predominantă a membrului superior drept, la dreptaci și stîng, la stîngaci. Curburile scheletului axial uman îi dau în ansamblu aspectul de *coloană în spirală*, care funcțional își păstrează mobilitatea și gradul de flexibilitate.

Concomitent, prin trecerea la poziția verticală, se mărește diametrul transversal al toracelui și pelvisului, la patrupede dominant fiind diametrul sagital. Unghiul coastelor devine mai pronunțat la om, ceea ce determină, împreună cu coloana corpurilor vertebrale, adîncirea șanțurilor pulmonare. Posterior, accentuarea unghiului coastelor determină adîncirea șanțurilor sau jgheaburilor costo-vertebrale, care adăpostesc mușchii erectori ai trunchiului, de importanță majoră în statica și dinamica corpului în ortostatism. Forma cadrului osos superior reprezentat de toracele osos, iar în partea inferioară cea a pelvisului osos la om, determină forma abdomenului, segmentul (partea) mijlociu al trunchiului, precum și textura particulară a peretelui antero-lateral al abdomenului, cu puncte slabe caracteristice și deci cu patologie proprie. Forma cavităților viscerale, mai sus prezentată în ansamblu pentru torace, se însoțește de modificări de formă și poziție sau situs a organelor pe care acestea le conțin. De semnalat mai întîi este procesul de *descensus visceral* general prin trecerea la poziția verticală. El cuprinde, de exemplu, coborîrea limitei inferioare a faringelui și laringelui, a cordului, care, diferit de patrupede, stă pe diafragmă, iar pericardul fibros se leagă strîns de centrul tendinos al acestuia etc. La om, datorită ortostatismului, unele organe abdominale își pierd mezoul și fac coalescențe cu peretele posterior al abdomenului (duoden, pancreas, colon ascendent și descendent), iar o parte din organele pelvine devin extraperitoneale prin pierderea mezourilor sau ligamentelor peritoneale (rect, vezica urinară).

2.3.1.2. Membrele *(Membra)*

În evoluția și specializarea membrelor au intervenit mai mulți factori, printre care se numără căutarea și pregătirea hranei, fuga de pericol, fabricarea uneltelor de muncă și numeroase alte condiții de adaptare la viața pe uscat.

În acest sens **membrele superioare** care, pe trepte filogenetice inferioare participau îndeosebi la sprijinirea și deplasarea corpului, la strămoșii patrupezi mai apropiați ai omului au început a se elibera de sol. Ele s-au transformat morfofuncțional, prin trecerea la poziția verticală, în *organe de prehensiune și agățare*, funcții care presupun o mare mobilitate și care, pe lîngă opozabilitatea policelui, au concentrat, la nivelul mîinii, cea mai mare parte a receptorilor de tact. Mîna devine astfel principalul *organ tactil* al omului. După cum s-a arătat, omul primitiv, schimbîndu-și regimul de hrană, trage cu arcul după vînat, descoperă focul și își creează cu propria-i mînă uneltele de muncă, de existență. **Mîna** a devenit astfel un instrument al muncii, care alături de alți factori, a contribuit la umanizarea omului. Transformările produse la nivelul membrelor superioare se reflectă în așezarea și articularea între ele a oaselor centurii scapulare și extremităților libere a membrelor superioare; în modul de articulare al oaselor centurii scapulare cu trunchiul; în conformația și stratigrafia regiunilor topografice; întraiectul mănunchiurilor vasculo-nervoase etc. În acest cadru un loc important îl ocupă articulația umărului. Cerința unei mai mari mobilități a determinat acestei articulații o structură particulară, iar așezarea ei la suprafață este o caracteristică particulară omului. Ea este o articulație de tip sferoidal, cu conducere musculară și cu cea mai mare mobilitate, în comparație chiar cu alte articulații sferoidale.

Amplitudinea mișcărilor extremității libere a membrelor superioare și deci și sfera de activitate a mîinii se mărește prin participarea articulațiilor centurii scapulare și a tipului particular de legătură a scapulei cu trunchiul — *prin mușchi*. Extremitatea liberă a membrelor superioare, asemănată cu brațul unei macarale (Braus), prezintă o dinamică complexă la baza căreia stă întregul sistem muscular al membrelor superioare și parțial al trunchiului. *Pronația* și *supinația* au atins gradul cel mai înalt la maimuță și om. Acești factori au determinat dezvoltarea deosebit de bogată a inervației și dispozitivului vascular al membrelor superioare. Un exemplu îl constituie rețeaua vasculară, cu multiple posibilități de circulație colaterală în caz de obstrucție a trunchiurilor vasculare principale.

Trecerea la staționea bipedă a împovărat **membrele inferioare** în statică și mers. Ca urmare, ele devin mai puternice și voluminoase în comparație cu cele superioare. Masa lor reprezintă ceva mai mult de 1/3 din masa totală a corpului uman. Adaptarea și specializarea lor la *funcția de susținere și propulsie* a corpului se reflectă în structura tuturor părților lor componente, privind *forma, poziția, numărul, proporția* acestor părți. Ele s-au dispus ca două coloane dedesubtul trunchiului și sub centrul de greutate al corpului, ceea ce face ca întreaga energie musculară a membrelor inferioare să fie folosită în statica și locomoția bipedă.

Centura pelviană reprezentată de cele două oase coxale se articulează puternic, posterior, cu osul sacru, formînd astfel un inel sau cadru osos rezistent. Acest complex osos formează partea inferioară a scheletului trunchiului, respectiv *pelvisul osos*, prin care se transmite, extremităților libere ale membrelor inferioare, întreaga greutate a părților supraiacente ale corpului. Piesele scheletice ale membrelor inferioare sînt mai puternice, iar arhitectura lor internă este expresia solicitărilor funcționale în *gradientul gravitațional*. Adaptarea și specializarea morfofuncțională a membrelor inferioare se oglindește de asemenea în dezvoltarea și acțiunea mușchilor; în alcătuirea articulațiilor și dezvoltarea aparatului ligamentar; în dispoziția și traiectul vaselor sanguine și limfatice, în tipul de inervație.

În timp ce mișcările membrelor superioare față de trunchi se realizează într-un triplu sistem mecanic format din articulația sternoclaviculară, acromioclaviculară și cea a umărului, mișcările membrelor inferioare față de trunchi se fac într-o singură articulație. Ea este articulația șoldului, puternică, solidă și așezată profund în pereții pelvisului. Trecerea la poziția verticală se însoțește de dezvoltarea pronunțată a mușchilor extensori ai coapsei pe bazin, cu diferențierea regiunilor gluteale sau fesiere și ele specifice corpului uman. Tracțiunea acestor mușchi asupra pelvisului osos a determinat creșterea diametrului transversal al acestuia, cu încorporarea aripilor iliace în peretele abdominal a cărui limită inferioară ajunge la strîmtoarea superioară a pelvisului. Aripile iliace, dublate de mușchiul iliac, devin suprafețe de sprijin pentru organele abdominale. Creșterea diametrului transversal al pelvisului modifică, față de patrupede, inserția inferioară a mușchilor lați ai peretelui antero-lateral al abdomenului, determinînd particularități ale regiunii inghinale, ale canalului inghinal, specifice omului (vezi peretele abdomenului).

Poligonul de susținere sau suprafața de sprijin pe sol s-a redus mult *prin trecerea la ortostatism*. El este reprezentat la om de suprafața fețelor plantare ale picioarelor și spațiului dintre ele. Modul în care se realizează contactul cu solul la mamifere este de mai multe tipuri (fig. 25). Tipul *unguligrad* (unghie, copită), întîlnit la rumegătoare și cal, tipul *digitigrad* (degete), la carnivore și tipul *plantigrad*, respectiv, prin întreaga față palmară sau plantară, întîlnit la urs, maimuță și om.

Se știe că stabilitatea corpului este direct proporțională cu mărimea *poligonului de susținere* și cu mărimea *unghiului de stabilitate* (fig. 26). Acesta din urmă este format de verticala centrului de greutate și linia care unește centrul de greutate cu marginea poligonului de susținere. *Echilibrul nestabil* al corpului uman, cu centrul de greutate situat mult deasupra poligonului de susținere și cu suprafața de sprijin redusă, cere o activitate musculară complexă pentru menținerea sa, în statica și dinamica corpului uman biped. Această activitate presupune la rîndul său *ample mecanisme nervoase de coordonare*. Ele se realizează prin aparatul vestibular, cerebel și prin activitatea scoarței cerebrale. De altfel de știe că,

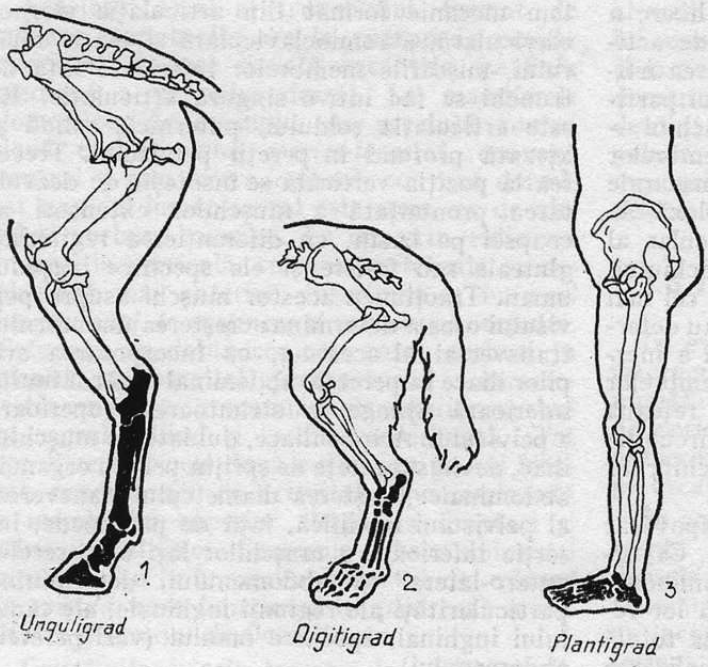


Fig. 25. — Tipuri de sprijin pe sol: 1 = unguligrad (cal); 2 = digitigrad (cîine); 3 = plantigrad (om) (după V. Gheție și A. Hillebrand, 1971).

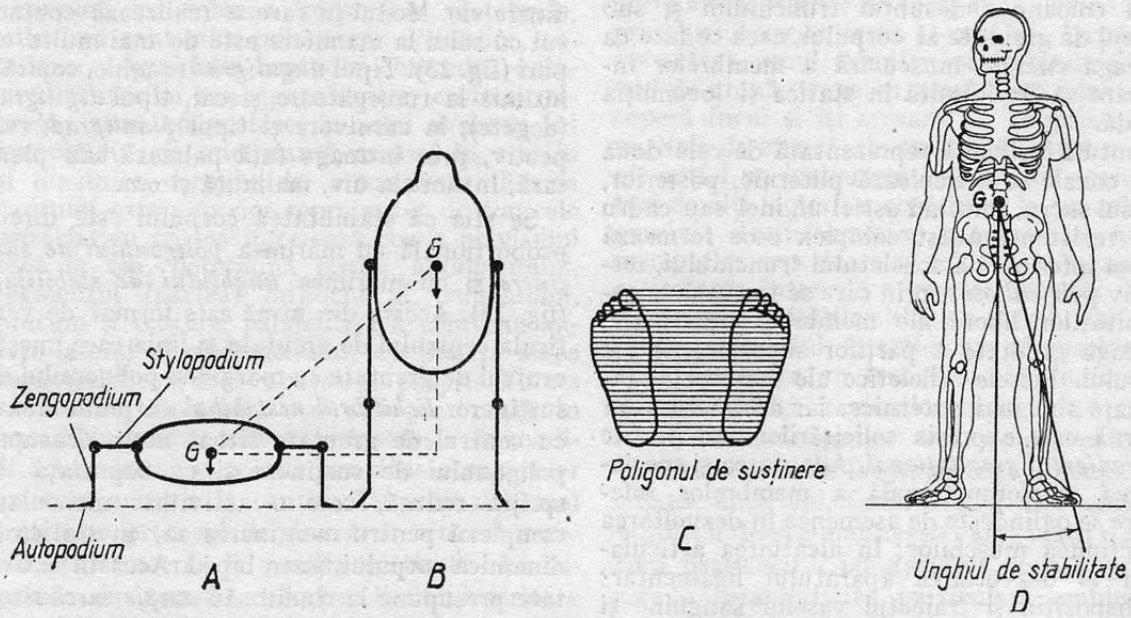


Fig. 26. — Poligonul de susținere la patrupede și om. A = vertebratele inferioare: poligon de susținere mare și centrul de greutate (G) apropiat de sol (reptile); B = vertebratele superioare: poligon de susținere mai redus și centrul de greutate (G) depărtat de sol (mamifere); C și D = om; poziție ortostatică, poligon de susținere mult mai redus și centrul de greutate (G) depărtat de sol

alături de alți factori, cu cît centrul de greutate al corpului este mai ridicat, deci se depărtează de poligonul de susținere al corpului, cu atît sistemul nervos, inclusiv encefalul, care reglează funcțiile de echilibru și locomoție, devine tot mai complex structural și crește ca mărime.

Factorii trecuți în revistă și-au imprimat amprenta tot atît de caracteristic în structura și funcția piciorului, partea distală a extremității libere a membrelor inferioare, în stîlpii bolții longitudinale și transversale a piciorului, cu cele trei puncte de sprijin, în aparatul ligamentar al piciorului, în acțiunea agenților motori ai piciorului (mușchii) etc. Toate acestea reflectă în final adaptarea perfectă la statica și locomoția bipedă.

Patologia membrelor inferioare, comparată cu a celor superioare, prezintă caracteristici legate de structura și funcția lor. Varicele membrelor inferioare, afecțiunile articulare, arteritele, limfedemul membrelor inferioare etc. pot fi numai cîteva exemple în această privință.

2.3.1.3. Extremitatea cefalică

Forma și mărimea capului la om, precum și arhitectura craniului — suportul părților moi —, s-au modelat treptat sub influența acelorași factori ca: trecerea la poziția verticală, dezvoltarea encefalului, cu specializarea organelor de simț de la acest nivel, apariția limbajului articulat, sub influența tipului de hrană și masticație și forțelor dezvoltate în procesul masticației, cît și prin acțiunea agenților sau mușchilor craniomotori.

Condițiile mai grele ale vieții pe uscat au impus cu necesitate o mai mare mobilitate a capului, în vederea explorării mediului ambiant. Această cerință s-a realizat, după cum s-a mai amintit, prin *apariția gîtului*. Prin trecerea la staționea bipedă, capul devine polul superior al corpului, cu o largă sferă de explorare a mediului.

Transformările la nivelul capului, determinate de aceste cerințe, sînt complexe. *Forma capului* uman devine aproape sferoidală, deoarece, prin dezvoltarea encefalului, schimbarea concomitentă a modului de hrană și apariția limbajului articulat, a crescut craniul neural și s-a remaniat total falca inferioară a patrupedelor. Dispare astfel botul și apare — specific omului — bărbia. Cu alte cuvinte crește neurocraniul și se reduce splanchnocraniul, care din anterior, cum este situat la patrupede, se dispune la om sub neurocraniu. Odată cu aceasta se modifică profund *articulația temporomandibulară*, care deservește atît masticația, cît și articularea, în cavitatea bucală, a sunetelor emise de laringe. În această articulație apare la primate discul articular, iar prin trecerea la poziția verticală se dezvoltă tuberculul articular, specific omului, ea fiind singura articulație unde vin în contact două fețe articulare convexe. Funcțional, prin rolul în masticație și articularea sunetelor, articulația temporomandibulară sumează la om *mișcările verticale* de ridicare și coborîre a mandibulei ale carnivorelor, cu cele de *lateralitate* de la ierbivore și de *alunecare* (translație) de la rozătoare. Concomitent, în saltul produs treptat, s-a realizat trecerea de la homodonție sau dentiția cu dinți asemănători, la heterodonție (dinți de formă diferită) și apoi la *dentiția heterodontă* a omului. De menționat că la om dinții intervin și în articularea unor sunete (consoanele dentale). În ceea ce privește musculatura, alături de mușchii masticatori, un rol deosebit la om îl au *mușchii mimicii*, prin a căror funcție se exprimă *stările psihice* umane.

Dezvoltarea encefalului a condiționat, după cum s-a amintit, mărimea și modelarea craniului neural uman. În acest cadru, procesul de frontalizare a emisferelor cerebrale a determinat *verticalizarea frunții* la om.

Echilibrul nestabil al ovoidului cranian, situat la om la polul superior al scheletului axial al trunchiului — coloana vertebrală —, se menține cu consum redus de energie musculară (fig. 27). Paralel cu modificările de formă, mărime și poziție ale craniului, s-au produs transformări la nivelul *articulației craniovertebrale*, care i-au imprimat caractere diferențiale specifice. Această articulație este o pîrghie de gradul I cu rezistența dată de greutatea capului anterior, punctul de sprijin în articulația atlantooccipitală și forța reprezentată de contracția mușchilor cefei, posterior. Datorită așezării splachnocraniului sub neurocraniu, brațul rezistenței, cuprins între verticala centrului de greutate al capului și punctul de sprijin, nu este mult mai lung decît brațul forței, cuprins între punctul de sprijin al capului și

rezultanta mușchilor extensori ai capului (mușchii cefei). Din cele prezentate reiese deci modul în care se realizează economia de energie musculară în menținerea echilibrului nestabil al capului prin trecerea la ortostatism. Din punct de vedere funcțional și deci al mobilității capu-

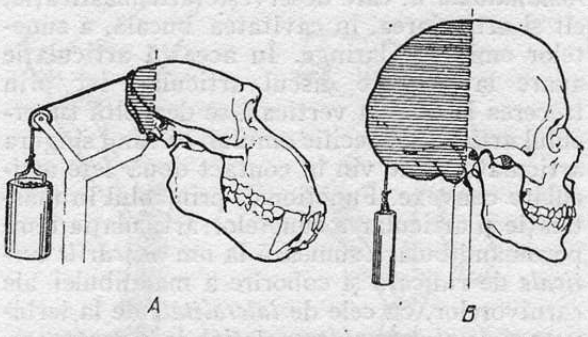


Fig. 27. — Craniul la maimuță și om (după Th. Mollison). Greutatea marchează forța de tracțiune a mușchilor cefei în pirghia de gr. I a articulației atlanto-occipitale. A = maimuță; B = om.

lui, articulația craniovertebrală este o articulație complexă. Mobilitatea ei mare rezultă din sumarea mișcărilor în etajul superior format de articulația atlantooccipitală, simetrică și de tip condilian (elipsoidal), deci cu două grade de libertate a mișcărilor, cu mișcarea din etajul articular inferior, reprezentat de articulațiile atlantoaxiale — de tip trochoid — cu un singur grad de libertate a mișcărilor în jurul axului vertical. Din această sumare rezultă funcțional posibilitățile de mișcare proprii articulațiilor sferoidale, cele mai mobile din organism. În plus, capacitatea de mobilitate a capului în explorarea mediului ambiant se mărește prin adăugarea mișcărilor în articulațiile intervertebrale cervicale. Mușchii craniomotori împreună cu musculatura masticatoare participă nu numai la mobilitatea capului și masticației, ci, alături de alți factori, la menținerea formei și arhitecturii craniului uman.

La patrupede, din contră, capul este menținut în poziție prin consum mult mai mare de energie musculară (fig. 27). Aceasta explică, de altfel, de ce musculatura cefei este mult mai dezvoltată la acestea decît la om, cît și prezența *ligamentului nucal*, mult mai puternic.

Acestea au fost cîteva din noțiunile necesare înțelegerii formei și structurii corpului uman și factorii generali care le explică. Prezentarea lor are la bază intenția de a crea premisele cunoașterii generalului, în vederea unei mai profunde înțelegeri a elementelor particulare de anatomie specială — a aparatelor, sistemelor și organelor corpului uman, privite în dinamica lor.

2.3.2. CONSTITUȚIA ANATOMICĂ ȘI TIPOLOGIA UMANĂ

Oamenii prezintă, pe lîngă *caracterele generale* de *clasă*, *specie*, și *grup* care îi definesc o serie de *caractere individuale*, prin care se deosebesc *unii* de *alții*.

Caracterele individuale, care diferențiază oamenii între ei, sînt morfologice (anatomice), fiziologice, biochimice, de comportament, de reacție la agenții nocivi, imunobiologice etc. Ele sînt obiectul studiului despre *constituția corpului*, care cuprinde și noțiunile de *tipologie umană*, noțiuni care au preocupat pe medici încă din timpurile cele mai vechi. Prin constituție (*constituere* = a așeza într-o anumită ordine), se înțelege totalitatea însușirilor morfologice, fiziologice, biochimice și psihice ale individului, însușiri strîns corelate între ele și cu un grad crescut de stabilitate. Constituția, spunea A. Kühn, se crează în cursul istoriei de viață a individului, după norme stabilite ereditar, în etapele succesive ale dezvoltării organismului și sub influența condițiilor de mediu. Condițiile de mediu formează ceea ce se numesc factorii *peristatici* sau, simplu, *peristaza*.

2.3.2.1. Fenotipul și genotipul

Individul cu caracterele sale de specie și particulare, vizibile, constituie **fenotipul.** El este rezultanta părților care îl compun. În cadrul speciei fiecare individ este un unicat, cu istoria sa proprie. Nici un individ nu reprezintă media caracterelor particulare ale indivizilor speciei (Benninghoff). Fenotipul rezultă din interacțiunea factorilor ereditari sau genetici, respectiv a genotipului, cu factorii mediului ambiant sau peristatici care se reflectă în structura și funcțiile corpului individului, în constituția sa. Caracterele morfologice ale feno-

tipului sînt reprezentate de: forma generală a corpului, talie, forma capului, trăsăturile feței, forma și profilul nasului, a buzelor, a pavilionului urechii, pigmentația pieli și culoarea ochilor, relieful palmar și plantar — dermatoglifele, forma toracelui și abdomenului, mărimea viscerelor, proporția părților corpului și numeroase altele. Dominanța unora din aceste caractere stă la baza *fenotipiilor morfologice* ale omului. O altă categorie o reprezintă *fenotipiile fiziologice*, exprimate prin longevitate și curba vieții, somn, prin grupele sanguine și Rh, electroencefalogramă, electrocardiogramă, timbru vocal, capacitatea de a simți gustul amar al feniltiocarbamidei, trăsăturile psihice, comportamentul, talentul și înclinația spre anumite profesii etc. *Fenotipia biochimică* a indivizilor speciei este strîns corelată cu cea fiziologică și morfologică. Ea este importantă în definirea parametrilor individuali biochimici, în studiul biologiei omului și deosebit de valoroasă în practica medicală. De exemplu, în evaluarea potențialului biologic al unor oameni, curba glicemiei la aceștia are mai mare pondere decît starea lor psihică sau alte funcții. Totodată fenotipia biochimică stă la baza capitolului de *tipologie chimică* a corpului uman, capitol complex și amplu dezvoltat în ultimul timp. Ea studiază conținutul proteic, lipidic, apa și conținutul mineral al corpului uman.

În relația dintre genotip și fenotip, **genotipul** este factorul determinant. Fenotipul este expresia genotipului deoarece caracterele individului — de specie sau particulare — sînt expresii ale mesajului genetic. *Genotipul reprezintă suma genelor transmise de părinți urmașilor.* Păstrarea caracterelor la generațiile speciei are la bază, după cum se știe, *replicarea moleculei de ADN* de la nivelul cromozomilor (vezi fig. 71). Ca urmare, dintr-o moleculă parentală de ADN iau naștere două molecule progene, identice cu cea din care provin. *Genele* sînt definite ca unități structurale și funcționale specifice, dispuse în secvență liniară în molecula dublu helicoidală de ADN. Ele îndeplinesc rolul de matrice în sinteza de ARN-mesager, care prin translație sau traducere transmite *mesajul genetic* (preluat din molecula de ADN) la ARN_t — solubil și ARN — ribozomal. Aceștia, la rîndul lor, participă în celule la sinteza de *proteine specifice — structurale* și *funcționale*, expresie a mesajului genetic transmis. Într-un organism, proteinele constituie substratul material principal al potențialităților lui biochimice, inclusiv al caracterelor de specie și individuale. Stabilitatea caracterelor depinde de genotip, deoarece genele au proprietatea de *autoreproducere*, prin biosinteză replicativă, din precursorii ADN-ului, iar *moleculele de proteine dintr-un organism nu sînt altceva decît expresiile fenotipice ale genelor.* Constituția fenotipului, a individului, nu este aceeași însă în tot timpul vieții. Ea se schimbă, diferă, în copilărie, la pubertate, tinerețe, maturitate, la climacterium și în senium. Explicația acestor schimbări rezidă tot în proprietatea de autoreproducere a genelor, grație căreia genele adultului sau cele din senium, de exemplu, nu sînt aceleași gene (ale individului) din perioada dezvoltării lui embrionare sau copilărie, ci reprezintă numai copiile genelor din acele perioade ale vieții. De menționat totodată că în determinismul schimbărilor expresiei fenotipice a genotipului — în cursul vieții individului, ca și al generațiilor speciei — mai intervin relațiile dintre genele alele, mecanismele de reglare a expresiei genice și, în măsură tot atît de mare, factorii peristatici.

În general, din punct de vedere genetic se poate vorbi despre două categorii mari de fenotipuri, sălbatic și mutant. *Fenotipul sălbatic* este cel considerat *normal*. Pe baza criteriilor taxonomice s-a constatat că el corespunde unui genotip cu o secvență corectă a codonilor. *Taxonomia* se ocupă cu clasificarea organismelor în categorii apropiate, pe baza asemănărilor și deosebirilor dintre ele. Codonul este un element al alfabetului genetic, care specifică *un* singur aminoacid din cei 20 posibili ai mesajului genetic, reprezentat de molecula de ADN. *Fenotipul mutant* este expresia mesajului genetic al unui genotip care a suferit o *mutație*. Mutațiile sînt schimbări ale mesajului genetic sub influența *agenților mutageni*. Ele se transmit la urmași, deci sînt *stabile*. Agenții mutageni pot fi *factori fizici* (raze X, radiații ionizante, raze ultraviolete, căldura etc.), *chimici* (iperita, coloranți din grupa acridinei, acidul nitros și alții, inhibitori competitivi ai precursorilor acizilor nucleici etc.) și *factori biologici* (mai puțin cunoscuți). De mutații se leagă noțiunile de *evoluție și variabilitate* ale organismelor și speciilor. Ele au fost explicate de

Lamarck, prin încrucișare, prin transmiterea la urmași a caracterelor dobîndite și adaptare la mediu, iar de Darwin, prin selecție naturală. În accepțiunea actuală evoluția speciilor reprezintă rezultanta raportului dintre capacitatea de recombinare și mutație a materialului genetic, sub influența factorilor selectivi peristatici (Tatum).

2.3.2.2. Terenul

În clinica umană, pe lîngă noțiunea de constituție este mult folosit termenul de **teren.** Prin teren se înțelege în mod restrîns *substratul predispozițiilor morbide,* baza pe care se dezvoltă bolile și *modul de reacție a organismului* la factorii nocivi, la agresiune. Această ultimă trăsătură identifică noțiunea de teren cu cea de *reactivitate.* Astăzi sfera noțiunii de teren trebuie înțeleasă mai larg, el avînd două categorii de caractere. Unele sînt *relativ stabile* și țin de constituție, cum sînt caracterele morfologice, fiziologice și biochimice. Terenul nu este stabil, deoarece sub influența factorilor genetici, vîrstă, sex, nutriție, factori sociali etc., el se schimbă. Sub acest aspect terenul este definit de dezvoltarea și evoluția individului pînă la momentul dat. Alte caractere ale terenului sînt *labile* sau *temporare,* ca, de exemplu, gravidia, perioada de acțiune a unor factori de mediu, nutriție etc. Cele de mai sus caracterizează *terenul normal.* El se deosebește desigur de *terenul patologic,* la care, pe lîngă modificarea unor parametri constituționali normali, sînt mult modificate mecanismele reactive de adaptare.

Din cele de mai sus reiese clar că factorii genetici și peristaza sînt cei care condiționează constituția cu toate modalitățile ei de exprimare fenotipică, inclusiv predispoziția la anumite boli, care, după cum s-a arătat, sînt legate strîns de noțiunea de teren.

2.3.2.3. Tipul constituțional normal

Statistica a stabilit inițial **tipul constituțional normal** pe care îl studiază *anatomia.* Practica medicală, analizînd cu precădere predispozițiile morbide și reactivitatea indivizilor, a creat încă de multă vreme capitolul de **tipologie umană clinică.** Cele două categorii de noțiuni sînt de importanță egală pentru medic, deoarece ele se întregesc.

Pe baza *criteriilor tipologice,* anatomice, funcționale, biochimice, de comportament etc., s-a ajuns la codificarea mai multor *tipuri constituționale* sau *biotipuri.* În stabilirea lor, de importanță majoră este corelarea științifică a tuturor indicilor cantitativi și calitativi care le definesc. *Care și cîte caractere pot defini tipul constituțional?* Dificultatea rezidă în aceea că unele țin preponderent de structură, altele de funcții sau de psihic. Această dificultate a determinat, de altfel, marea varietate a încercărilor de tipologie umană.

Pentru medic, precizarea parametrilor normali ai organismului, descoperirea celor patologici și interpretarea lor, constituie esența *examenului clinic.* Acest proces presupune *cunoaștere, artă, fler clinic.* Aceeași boală evoluează diferit la tipuri constituționale diferite. „Nu există boală, ci bolnavi", este o aserțiune veche în medicină. Și totuși, idealul în medicină nu este acela de a diagnostica și trata o boală sau de a ajuta un teren patologic, ci de *a putea dirija în sens pozitiv constituția individului,* caracterele lui morfologice, funcționale și biochimice. Aceasta este o problemă larg deschisă a *viitorului medicinii și biologiei.* Ea înseamnă cunoaștere și acționare încă din primele etape ale dezvoltării — în special prin dirijarea *geneticii dezvoltării* și, în strînsă relație cu ea, a *peristazei.*

2.3.2.3.1. Tipologia hipocratică

Primele încercări de tipologie umană dateaza din antichitate și îi aparțin lui **Hipocrat.** Potrivit concepției lui, omul este constituit din patru umori, *sîngele* cu sediul în inimă, *bila galbenă* cu sediul în ficat, *bila neagră* cu sediul în splină și *flegma (mucus)* sau *pituita* cu sediul în creier. În funcție de excesul uneia din aceste umori el a împărțit oamenii în patru tipuri: *tipul sanguin,* cu indivizi bine nutriți, energici și întreprinzători; *tipul coleric (chole* = bilă), care cuprinde indivizi musculoși, impulsivi și iuți la mînie; *tipul melancolic* (bila neagră), căruia îi aparțin oameni indispuși, lipsiți de vigoare, retrași, inactivi și *tipul flegmatic (flegme* = mucus), cu indivizi liniștiți, lenți și serioși (fig. 28). Partea pozitivă a concepției lui Hipocrat este aceea că a observat

încă în acea vreme deosebirile dintre oameni în privința constituției și, pe de altă parte, că a întrevăzut coordonarea funcțiilor organismului prin *umori*, ceea ce ar reprezenta *coordonarea endocrină* de mai tîrziu.

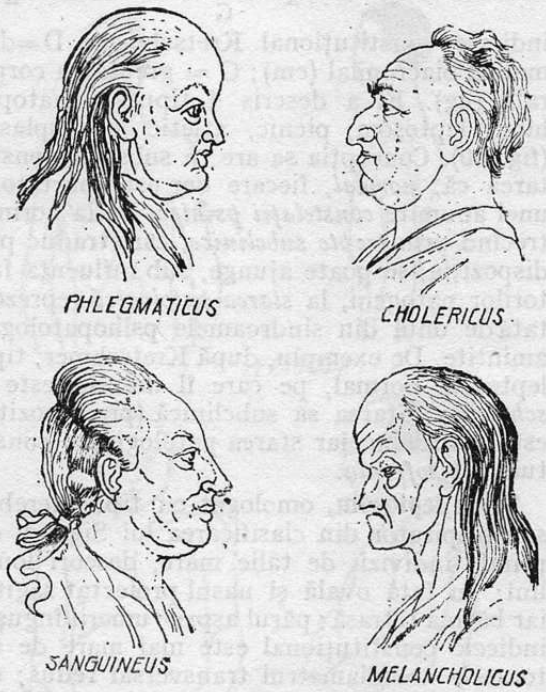


Fig. 28. — Tipuri constituționale în clasificarea hipocratică (după Lavater, 1778).

2.3.2.3.2. Tipologia lui Sigaud

De la Hipocrat și pînă în zilele noastre au existat însă circa 60 de încercări de stabilire a unor tipuri constituționale universal valabile. La începutul secolului nostru o încercare, în acest sens, aparține lui **Sigaud** din Lyon. El a pornit de la aprecierea funcțiilor de bază ale aparatelor și sistemelor imprimate de-a lungul generațiilor de către factorii de mediu. Ca metodologie s-a axat pe observația clinică, pe antropometria clinică, cercetînd prin măsurători raportul dintre lungimea membrelor și trunchiului, mărimea unghiului xifoidian etc. Concepția sa a fost continuată de Mac Auliffe. Din cercetările lui Sigaud s-au desprins 4 tipuri constituționale principale (fig. 29).

Tipul respirator: reprezentat de indivizi cu toracele bine dezvoltat, membrele și gîtul lungi; sistemul muscular bine reprezentat, capul de formă cvasihexagonală, cu nasul ascuțit și lung sau acvilin; ca mediu de viață sînt indivizii care trăiesc mult în aer liber.

Tipul digestiv: cuprinde indivizii care mănîncă mult, cu talie mică și abdomenul bombat; gîtul și membrele scurte; fața oarecum pentagonală; mod de viață sedentar.

Tipul muscular: al frumuseții clasice, cu proporțiile corpului armonioase; mușchii bine dezvoltați au sub tegument conturul evident, iar fața este dreptunghiulară.

Tipul cerebral: prezintă neurocraniul mare, masivul facial mic și corpul plăpînd. În acest cadru, elvețianul **Jung** distinge *tipul longilin*, care cuprinde tipul respirator și cerebral din clasificarea lui Sigaud și *tipul brevilin*, în care se încadrează tipul muscular și digestiv. De menționat că tipologia școlii din Lyon nu s-a bucurat de un răsunet prea mare în clinică, deși ulterior a fost inclusă prin omologare în alte tipologii.

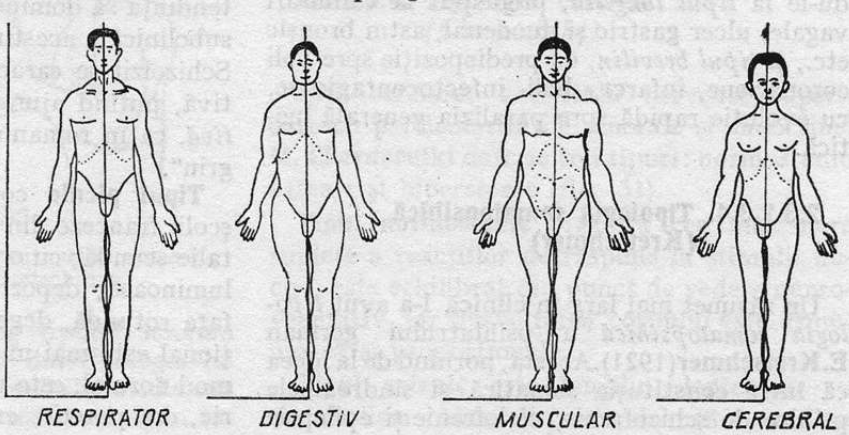


Fig. 29. — Cele patru tipuri constituționale după Sigaud, Chaillou și Mac Auliffe.

2.3.2.3.3. Biotipurile endocrine

Biotipurile endocrine au fost studiate de Viola şi Pende, iar la noi de **C. I. Parhon.** Acesta din urmă afirma că în constituţia unui individ trăsăturile sale caracteristice sînt determinate de *activitatea glandelor endocrine,* care imprimă coloritul metabolic al individului.

Endocrinologul italian **N. Pende,** prin examenul clinic, antropometrie şi dozările hormonale de laborator, a descris patru biotipuri endocrine.

Biotipul longilin stenic: armonios dezvoltat şi puternic, este hiperhipofizar, hipertiroidian şi hipergenital; are trunchiul scurt şi membrele inferioare lungi; este simpaticoton şi cu metabolismul înclinînd spre catabolism mai pronunţat.

Biotipul longilin astenic: în privinţa constelaţiei endocrine este hipertiroidian, hiposuprarenalian şi hipogenital; este subponderal, de talie înaltă, cu scheletul şi muşchii slab dezvoltate; membrele inferioare sînt lungi în raport cu trunchiul; hipofuncţia gonadelor; capul este mare; individul din această categorie este hipervagoton, hipersecretor şi hiperkinetic.

Biotipul brevilin stenic: este hiperhipofizar, hipotiroidian şi hipersuprarenalian; talie submedie, cu membrele inferioare scurte şi trunchiul mai lung; este amfotonic cu dominanţă parasimpatică.

Biotipul brevilin astenic se caracterizează prin hiposecreţie hipofizară, tiroidiană şi suprarenaliană; talie mică, supraponderal şi tendinţă la obezitate; sedentar, calm şi apatic. Tot din biotipurile endocrine fac parte *biotipurile sexuale.* **Viola** a simplificat aceste tipuri, reducîndu-le la *tipul longilin,* predispus la tulburări vagale, ulcer gastric şi duodenal, astm bronşic etc., şi *tipul brevilin,* cu predispoziţie spre boli coronariene, infarct, boli infectocontagioase, cu evoluţie rapidă spre paralizia generală luetică.

2.3.2.3.4. Tipologia somatopsihică (Kretschmer)

Un răsunet mai larg în clinică l-a avut *tipologia somatopsihică* a psihiatrului german **E. Kretschmer** (1921). Acesta, pornind de la ideea că între constituţia somatică şi sindroamele psihice de schizofrenie, ciclofrenie şi epilepsie există o anumită corelaţie, prin examenul clinic şi antropometrie — în care a folosit *indicele constituţional* reprezentat de raportul dintre diametrul biacromial şi greutatea corporală, conform formulei: $I_K = \frac{D}{G} \times 100$ unde $I_K =$ indicele constituţional Kretschmer; D = diametrul biacromial (cm); G = greutatea corporală (kg). El a descris 4 tipuri somatopsihice: leptosom, picnic, atletic şi displastic (fig. 30). Concepţia sa are ca substrat constatarea că, *normal,* fiecare om este purtătorul unei anumite *constelaţii psihice.* De la normal, trecînd prin *trepte subclinice,* care traduc predispoziţia, se poate ajunge, sub influenţa factorilor patogeni, la *starea patologică* reprezentată de unul din sindroamele psihopatologice amintite. De exemplu, după Kretschmer, tipul leptosom normal, pe care îl descrie, este un *schizotim.* Starea sa subclinică (predispoziţia) este *schizoidia,* iar starea patologică o constituie *schizofrenia.*

Tipul leptosom, omologat cu tipul cerebral sau respirator din clasificarea lui Sigaud, cuprinde indivizii de talie mare, deseori longilini; cu faţa ovală şi nasul proiectat sagital, iar bărbia retrasă; părul aspru; umerii înguşti; indicele constituţional este mai mare de 67; toracele are diametrul transversal redus; unghiul xifoidian este ascuţit, abdomenul plat, iar membrele inferioare sînt lungi şi subţiri. Din punct de vedere psihic, leptosomul este un schizotim. Schizotimii se tem de semenii lor şi de împrejurările sociale. Ei pot fi *introvertiţi,* cînd nu stabilesc relaţii cu mediul, sau *extrovertiţi,* avînd relaţii cu mediul şi prezintă tendinţa să domine, inclusiv prin forţă. Starea subclinică a acestui tip o reprezintă *schizoidia.* Schizoizii se caracterizează prin răceală afectivă, putînd ajunge pînă la *înstrăinarea afectivă,* ca în romanul lui Balzac „Peau de chagrin".

Tipul picnic corespunde tipului digestiv al şcolii franceze din Lyon şi include indivizii de talie scundă; cu craniu, torace şi abdomen voluminoase; depozite de grăsime abdominală; faţa rotundă, degete scurte, indicele constituţional este mai mic de 58. Psihic, picnicul, în mod normal, este un *ciclotim,* vesel, vioi, euforic, om practic, empiric şi interesat de viaţa

concretă. Starea subclinică este *cicloidia*, în care stările depresive alternează cu stări de veselie accentuată. Starea patologică este reprezentată de *ciclofrenie* sau *sindromul maniaco-depresiv*.

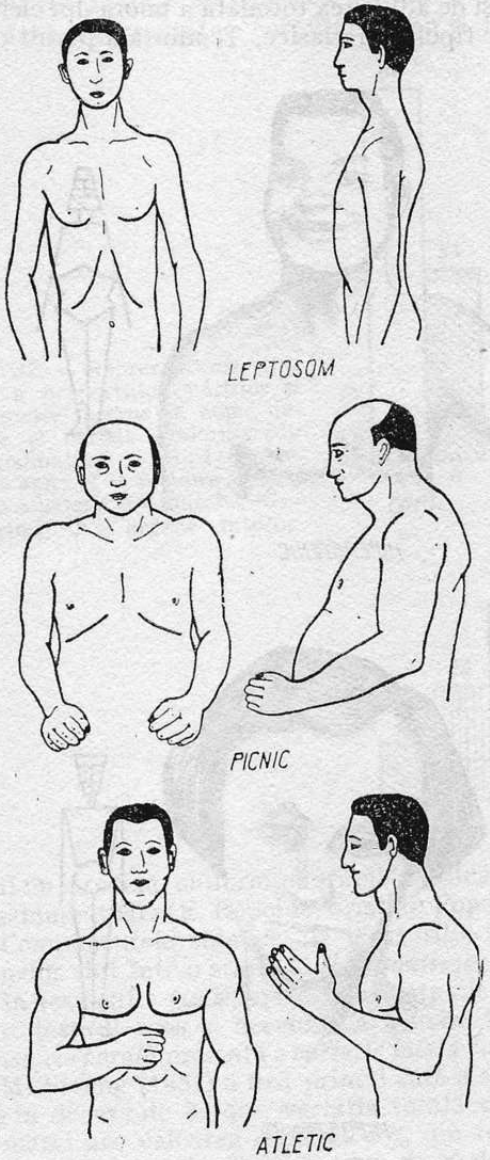


Fig. 30. — Tipurile constituționale somatopsihice, după E. Kretschmer.

Tipul atletic este omolog tipului sanguin hipocratic și celui muscular din tipologia lui Sigaud. Indivizii acestui tip au talia medie sau sînt înalți; cu umerii lați, torace și bazin îngust; indicele constituțional între 58 și 67; este puternic, cu capul oval și alungit, fără mobilitate expresivă a feței. Psihic, tipul atletic se adaptează greu, este întreprinzător și energic. Starea patologică a tipului epileptoid este epilepsia.

Tipul displastic cuprinde, după Kretschmer, eunucoizii, giganții, juvenilii, cretinii.

Concepția lui Kretschmer a fost completată de americanul **Sheldon,** de la Universitatea Harvard, care a legat-o de *dezvoltarea embrionară*. El a constatat că la leptosomi se dezvoltă cu precădere ectodermul, ei constituind *tipul ectomorf*. La picnici dezvoltarea cea mai mare o prezintă endodermul, ei formînd *tipul endomorf*. La atletici precumpănește mezodermul și reprezintă *tipul mezomorf*. S-a constatat însă că real, doar 7% din oameni se încadrează în această tipologie.

2.3.2.3.5. Tipologia pavloviană

Pavlov, pornind de la particularitățile activității sistemului nervos, respectiv de la procesele de excitație și inhibiție, a distins *tipurile echilibrate* și *dezechilibrate*, cu predominanța excitației sau inhibiției. Elvețianul Jung a completat clasificarea pavloviană, adăugînd *tipul introvertit*, la care predomină inhibiția și tipul *extrovertit*, cu predominanța procesului de excitație, indivizii acestui grup avînd largi legături cu mediul.

2.3.2.3.6. Tipologia corelată
(Cherņoruțki)

Prin corelarea activității nervoase superioare cu particularitățile umorale și endocrine, **M. Chernoruțki** descrie trei tipuri: normostenic astenic și hiperstenic (fig. 31).

Tipul normostenic prezintă cea mai mare suplețe a reacțiilor de răspuns la stimulii nocivi, este echilibrat din punct de vedere neurovegetativ, iar dezvoltarea corpului este armonioasă și proporțională.

Tipul astenic este longilin, leptosom, cu metabolism ridicat și predominanță a catabo-

lismului; vagotonie cu predispoziție la hipotensiune și bradicardie; hipofuncție hipofizară, cu slăbire, insuficiență corticosuprarenaliană și predispoziție la psihoze de tip schizoid.

Tipul hiperstenic: cu indivizi robuști; toracele este voluminos și membrele scurte; abdomenul și pelvisul voluminoase, ca și organele interne; tendință la obezitate; predominanța tonusului simpatic și anabolismului; tendință la hipertensiunea arterială, boală Cushing și predispoziție la psihoze maniaco-depresive (ciclofrenie).

2.3.2.3.7. Tipologia chimică

În **medicina modernă** noțiunile de tipologie umană se întregesc cu încercările recente de stabilire a unei **tipologii chimice** a organismului și de adîncirea totodată a unora din elementele tipologiei clasice. Tendința a pornit de la ideea simplă că *greutatea corporală*, privită din punct de vedere chimic, nu este altceva decît rezultanta celor 4 mari componente chimice ale corpului: *apa*, *proteinele* sau *masa celulară activă*, *mineralele* și *grăsimile*. Substanțele

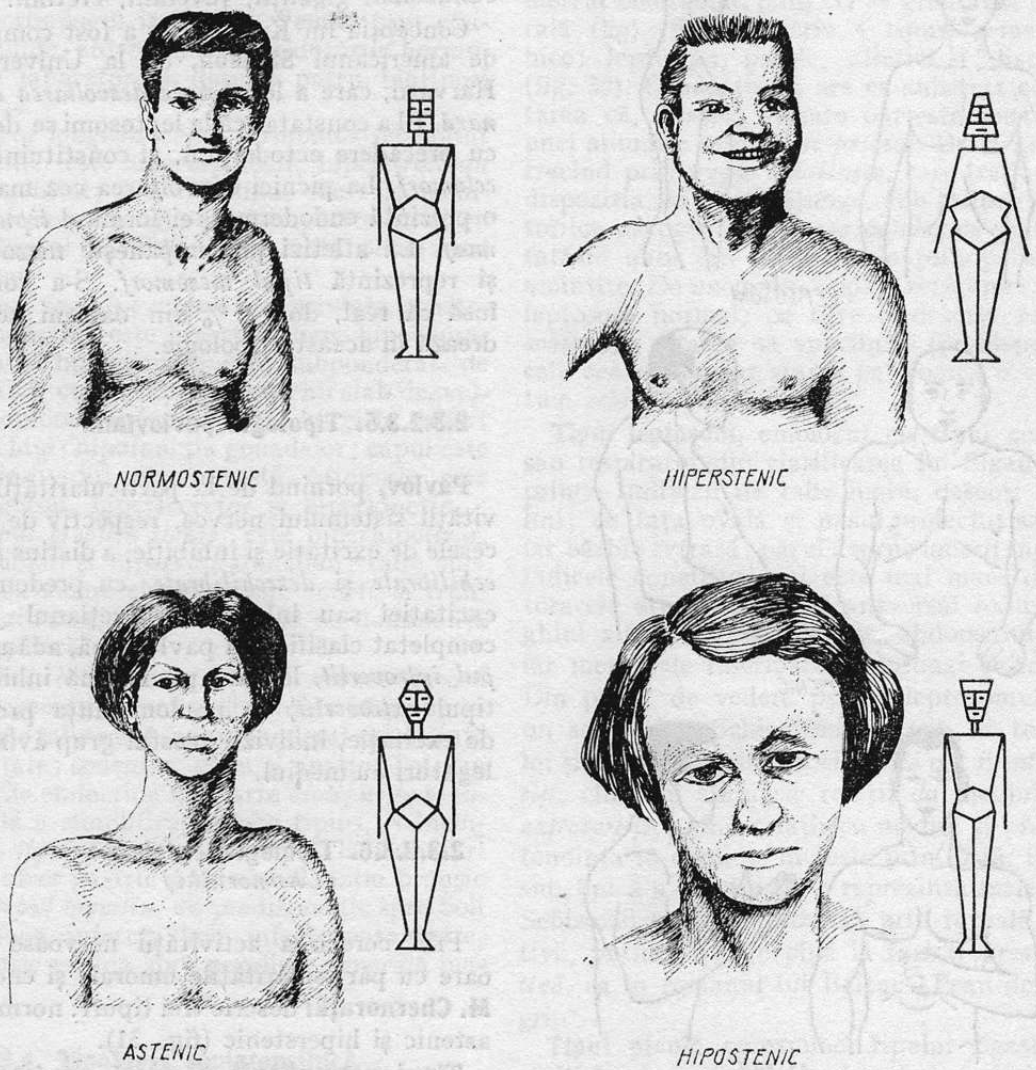


Fig. 31. — Tipuri constituționale (după A. Thooris).

chimice intră în compoziția țesuturilor și organelor interne în proporții diferite, care se schimbă cu vîrsta și într-o anumită măsură prezintă deosebiri în funcție de sex (fig. 32). În prezent, cu aceste noțiuni se manevrează curent în clinică sub diverși parametri. Se știe însă că greutatea corpului uman și animal nu este fixă, uniformă și stabilă, ci dinamică și schimbătoare (E. Repciuc, Cristian Popescu).

Componentele chimice ale țesuturilor și organelor sînt într-o stare de *flux continuu* chiar și în țesuturile considerate foarte stabile, cum sînt țesutul osos și nervos. Ca urmare însăși *masa corporală* prezintă *o variație totală zilnică*. J.M. Strong (1951) a fost primul care a arătat că în decurs de 24 ore, variația totală zilnică a masei are valoarea de circa 5% din totalul greutății corporale. Deci, în timp de 20 de zile, organismul schimbă o masă egală cu propria-i greutate. Ideea datează încă din 1897, cînd Duckworth arăta că, similar cu ceea ce se petrece în alte țesuturi, modificări intime au loc în cele mai profunde straturi ale grăsimii de depozit.

Nu de multă vreme, cu ajutorul *radioizotopilor*, s-a arătat că intensitatea proceselor de schimb și ritmul de înlocuire diferă de la un țesut și organ la altul. De exemplu, lipidele ficatului sînt înlocuite în 24 ore, în proporție de 50%, în creier în decurs de o săptămînă lipidele se înlocuiesc în proporție de 10%, în timp ce colesterolul din teaca de mielină se schimbă foarte lent, în decurs de un an. Lipidele hepatice sînt sintetizate de 7 ori mai repede decît cele din depozite. Dar, caracterul permanent schimbător, al compoziției chimice a corpului, nu exclude tendința de *stabilitate relativă* a acesteia, care o înfățișează aproape identică de la o zi la alta. Anatomo-funcțional, organele și țesuturile își mențin aceleași compoziții și funcții, datorită *mecanismelor automate de reglare* neuro-endocrine, de tip *feed-back* sau conexiunea inversă. Compoziția chimică a corpului fiind în permanență într-un *echilibru dinamic*, perturbarea acestuia duce la depășirea normalului și deci la *starea de boală*.

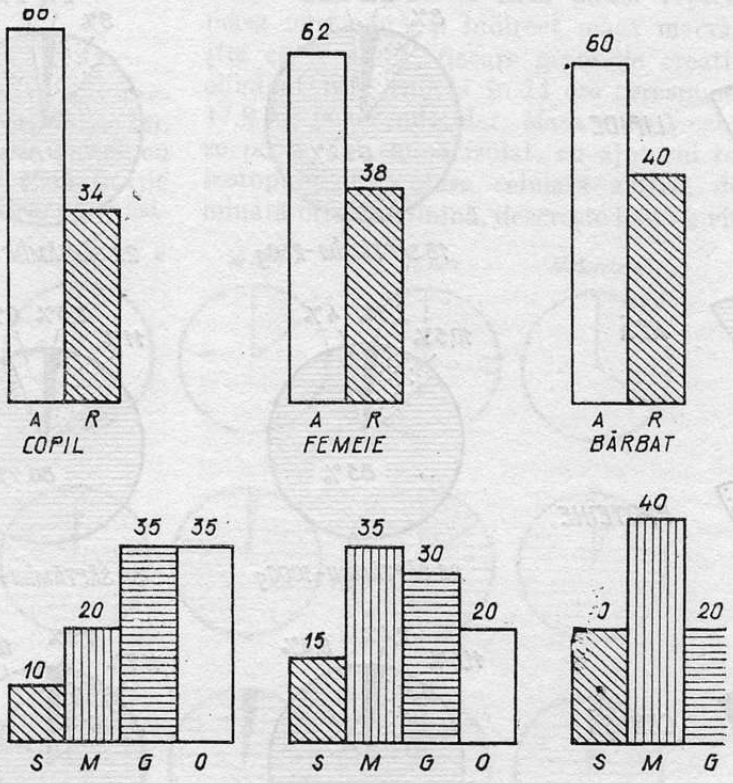


Fig. 32. — Reprezentarea grafică a proporțiilor părților și organelor interne la copil, femeie și bărbat (valori medii aproximative) — după Stratz. A = apă; R = reziduu uscat; S = schelet; M = mușchi; G = grăsimi; O = organe interne.

Întrucît limitele precise ale *variației normale* a compușilor chimici ai corpului nu sînt perfect cunoscute și stabilite, deoarece nu se cunoaște exact numărul de grame de Na, N, grăsime etc., rezultatele diferă după cercetări. În general, *adultul normal* conține 53% apă, din care trece și transcelular și poate fi apreciată cu instrumentele de măsurare a radiației. Lichidul interstițial izolat este mai greu de determinat, dar poate fi estimat prin substracția plasmei din volumul total de apă, normal reprezentînd 12 litri la o persoană de 70 kg.

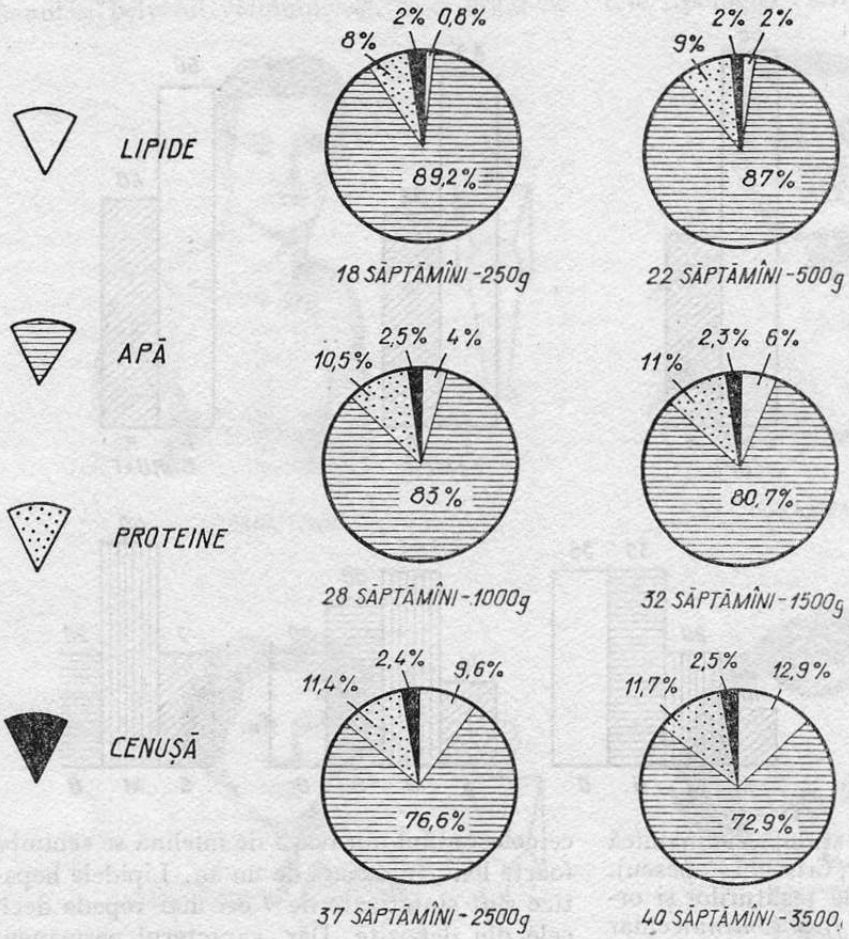


Fig. 33. — Compoziția chimică a corpului fetal la vîrste diferite (după L.H. Bernett, 1968).

care 37% apă intracelulară și 16% apă extracelulară, restul fiind substanță uscată, din care 58% proteine sau masă activă celulară, 15—20% grăsimi, 23—25% glucide și 4% săruri minerale. Există *metode specifice* de determinare a celor 4 componente chimice ale organismului.

2.3.2.3.7.1. Apa

Apa se determină prin metoda care are la bază *apa marcată radioactiv cu tritiu* sau *deuteriu*. Cea mai bună este cea cu apa tritiată, Este important de cunoscut însă în organism *variația apei cu vîrsta* (fig. 33). Se știe că *fătul* prezintă în structura sa chimică 75% apă. În primele zile după naștere ea ajunge la 50%. Cantitatea de apă scade lent în primii ani de viață, după care ritmul continuă să scadă mai lent. După 20 ani apa reprezintă 50% din greutatea corporală, la femeie valoarea fiind mai mare decît la bărbatul de aceeași vîrstă. La adult ea reprezintă 40% din greutatea corpului și ajunge la 35% în a 6-a decadă. În decada a 7-a există o tendință de creștere,

probabil, datorită slăbirii aparatului de pompare. În mecanismul de reglarea apei, după cum se știe, rolul principal îl are rinichiul și în mai mică măsură intestinul și pielea. Se cunoaște că în ingestia unei cantități mari de apă, prin *feed-back* se inhibă secreția de vasopresină (ADH).

2.3.2.3.7.2. Proteinele

Proteinele sau masa celulară activă, reprezintă circa 3/4 din solidele din corp (fig. 34). Masa celulară activă se confundă uneori cu termenul de *„masă macră"*, a cărei semnificație este de ceea ce rămîne după substracția grăsimii totale. Termenul de masă macră are însă o sferă mai largă decît cel de masă celulară activă, deoarece include sărurile minerale din structura chimică a scheletului. *Metoda specifică* de determinare a masei celulare active, cea mai bună, constă în determinarea *creatininei urinare*, care în mod direct reprezintă masa musculară și indirect masa macră. Se știe că la adult, fiecare gram de creatinină eliminat prin rinichi în 24 ore corespunde la 17,9 kg țesut muscular. Masa activă celulară se poate determina izolat, cu ajutorul radioizotopului K^{40}. Masa celulară activă, determinată prin creatinină, descrește lent cu vîrsta,

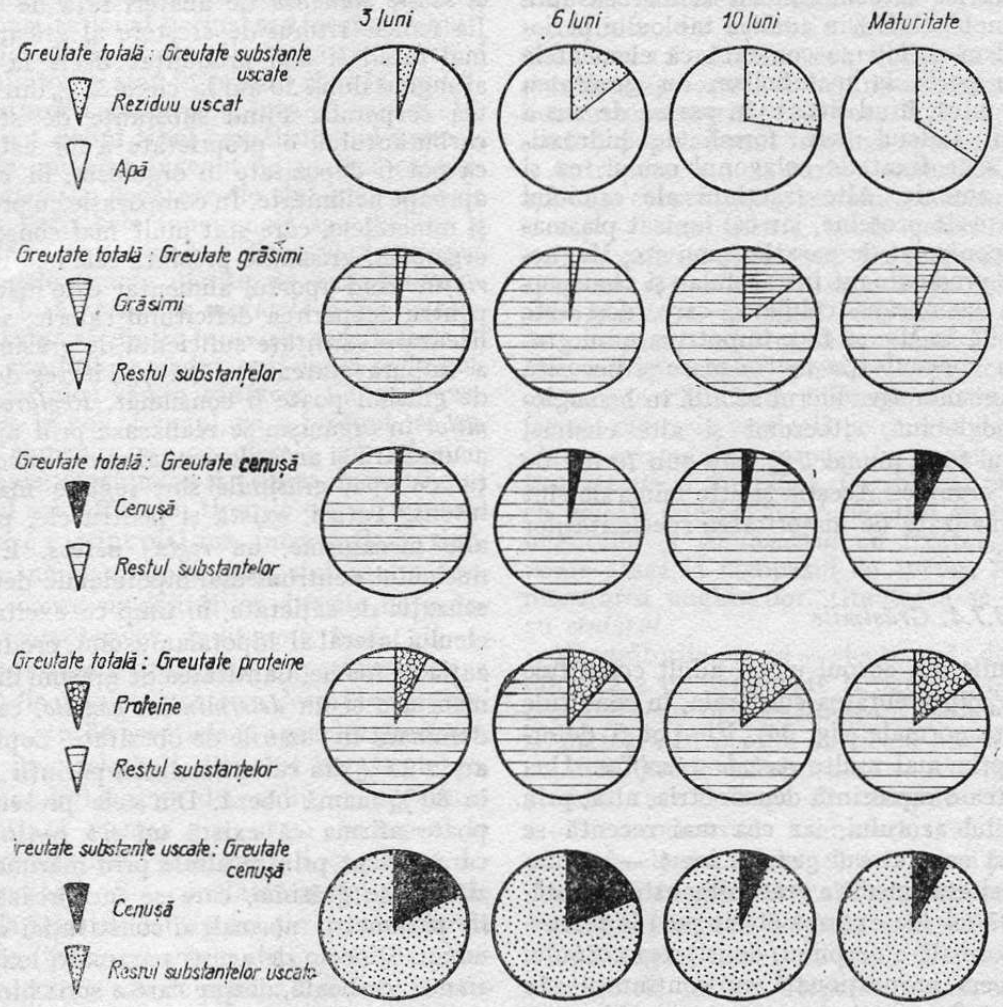


Fig. 34. — Proporțiile greutății totale, apa, reziduul uscat, grăsimea, cenușa și proteinele din compoziția corpului la 3, 6 și 10 luni lunare de viață intrauterină și la maturitate (după Scammon, 1940).

chiar dacă activitatea motorie este normală. În comparație cu perioada 20—50 ani, ea scade cu 5—10% după vîrsta de 50 ani.

2.3.2.3.7.3. Mineralele

Mineralele, un alt compartiment din structura chimică a corpului, reprezintă și ele o parte din greutatea sa (fig. 34). Participarea ionilor anorganici la compoziția și metabolismul organismului are unele particularități. În metabolism, participarea este dependentă în mare măsură de solubilitatea lor, iar poziția extra- sau intracelulară este determinată de mobilitate și de efectul favorizant al încărcăturii electrice a membranelor celulare asupra acestei mobilități. Din analiza tabloului periodic al elementelor, se constată că elementele care iau parte la metabolism au greutatea atomică mică, fiind situate în partea de sus a tabloului. Calciul, sub formă de hidroxilapatită, este fixat de colagenul osului, ca și fosforul anionic. Alte fracțiuni ale calciului sînt legate de proteine, iar cel ionizat plasmatic este controlat de parathormon etc. Magneziul este predominant intracelular și transportul prin membrana celulară, care, deși este permeabilă la Mg, se face împotriva unui gradient de concentrație foarte mare și necesită un mecanism activ. Fierul se află în hemoglobină, mioglobină, citocromi și alte enzime. Din fierul total numai 7% este sub formă de compuși organici. Aceștia și alte minerale sînt amplu analizate de majoritatea specialităților medicale.

2.3.2.3.7.4. Grăsimile

Grăsimile din corpul uman adult constituie 15—20% din greutatea corporală, în condițiile unei diete normale (fig. 34). Ele pot fi determinate prin mai multe *metode specifice.* Una din acestea o reprezintă densimetria, alta, prin intermediul azotului, iar cea mai recentă se realizează cu ajutorul gazului inert — criptonul. Densitatea medie a grăsimilor este scăzută, de 0,9007/ml (de extract eteric pur) la temperatura normală a corpului, densitatea corpului fiind invers proporțională cu conținutul său în grăsimi. În organism, cu excepția creierului, care posedă multe grăsimi structurale, majoritatea organelor conțin grăsimi de depozit sub formă de *trigliceride,* cea mai mare parte fiind distribuită în țesutul adipos subcutanat. În circuitul lor o importanță mare o are *ficatul,* iar organul care consumă cea mai mare cantitate de grăsimi este *cordul* care își realizează energia preponderent prin arderea grăsimilor. În organism dinamica lor este inversă în raport cu apa. Raportat la vîrstă, cantitatea de grăsimi crește lent în cursul vieții individului, chiar cu o dietă obișnuită. Normal, la tineri, ele reprezintă 15—20% din greutatea corporală; la 20 ani, procentul este de 10% la bărbat și 23% la sexul feminin; la 55 ani sînt 23% la bărbat și 32% la femeie. S-au realizat și *tabele standard* de abateri față de normal. La femeie ritmul de creștere al grăsimii este mai rapid și mai pronunțat decît la bărbat, ajungînd după 50 ani la circa 32% din greutatea corporală. Fiind substanțe de stocare a carburantului, o proprietate a lor este aceea că pot fi depozitate în organism, în cantități aproape nelimitate. În comparație cu proteinele și mineralele, care sînt mult mai constante în organism, grăsimile prezintă cele mai mari *variații.* Cînd aportul alimentar este insuficient, pentru acoperirea deficitului caloric, se mobilizează o cantitate suficientă de grăsimi. Fără a tulbura starea de sănătate, întreg depozitul de grăsimi poate fi consumat. *Reglarea grăsimilor* în organism se realizează prin ajustarea acumulării și arderilor metabolice. În comparație cu apa, grăsimile sînt reglate mai puțin intens. Totuși, există și pentru ele, pe lîngă alte mecanisme, un *reglaj nervos.* Excitația nucleului ventromedial hipotalamic determină senzația de sațietate, în timp ce excitația nucleului lateral al hipotalamusului, produce senzația de foame. Cantitatea de grăsimi din organism are și un *determinism genetic,* care este dominant în cazurile de obezitate. Copiii obezi au în 25% din cazuri amîndoi părinții obezi și în 80% mamă obeză. Din cele prezentate se poate afirma că există un *tip constituțional* caracterizat printre altele prin mărimea depozitelor de grăsime, care se încadrează totuși în parametrii normali ai constituției corpului uman. Dincolo de acești parametri există *obezitatea,* ca boală, despre care a scris încă Hipocrat și Galen. De ea se ocupă în mod special clinica bolilor de nutriție.

Noțiunile succinte despre *structura chimică* a organismului le-am redat în scopul de a lărgi și adînci cunoștințele despre *tipologia umană*, de mare interes pentru practica medicală.

2.3.2.3.8. Tipul constituțional normal sau ideal

Revenind la noțiunile despre *constituție*, este necesar de precizat că anatomia s-a ocupat la început cu *tipul constituțional normal* sau *ideal* al omului. Dar, după cum s-a amintit, fiecare individ al speciei este un unicat, ducîndu-și în spate propria sa istorie (Beninghoff). Nici unul din indivizii speciei umane nu este purtătorul mediei caracterelor indivizilor speciei. Tipul constituțional normal sau ideal a trebuit, mai întîi, să fie construit de către *statistică* și dificultatea a stat în primul rînd în codificarea tuturor caracterelor, în a ști care și cîte din ele pot defini tipul constituțional normal. Tipologia umană a început cu analiza *caracterelor anatomice*, deoarece ele sînt mai ușor de detectat decît cele funcționale sau psihice și pe de altă parte pentru că a dispus de la început de metodele exacte oferite de *antropometrie*. Ulterior însă, *practica medicală* a fost aceea care a arătat că dintre indivizii care trăiesc în aceleași condiții de mediu, unii din ei se îmbolnăvesc, iar alții rămîn sănătoși. Căutînd predispoziția la boli, terenul, ea a început să ordoneze oamenii cu caracterele morfologice, funcționale, biochimice și psihice, încadrîndu-i într-unul sau altul din tipurile constituționale prezentate succint mai sus. Încercările de tipologie umană cu răsunet clinic sînt multe, tocmai din cauza modalităților diferite de ordonare a caracterelor. Indiferent, însă, cît de multe sînt aceste clasificări, important este ca toate să fie corelate pentru a desprinde cît mai exact trăsăturile esențiale și a preciza predispoziția la diversele boli. Ele sînt imprimate genetic, sînt influențate de mediu, cu specificarea că, dacă acestea din urmă se repetă în cursul generațiilor, prin mutații, și ele pot deveni ereditare. S-a constatat astfel că unele particularități ale biotipului țin de caracterele somatice (talie, robustețe etc.) altele de glandele endocrine sau de psihic, deși unii cercetători acordă mai mare importanță curbei glicemiei, decît altora.

2.3.3. ELEMENTE DE ANTROPOMETRIE

În vederea analizei constituției anatomice a corpului uman, a proporțiilor sale — de interes în același timp pentru anatomia artistică și cu atît mai mult pentru cercetarea științifică și antropologică, noțiunile de antropometrie sînt indispensabile. În plus, practica medicală a extras pe cele mai importante și necesare ei, grupîndu-le în subcapitolul de semiologie, denumit **antropometrie clinică.** Particularitățile antropometrice ale individului, după cum s-a mai amintit, nu sînt universal valabile, deoarece ele *nu sînt stabile*, ci variabile cu *vîrsta*, *sexul* și *rasa*. În comparație însă cu caracterele funcționale, psihice sau biochimice, ele se obțin mult mai ușor. În final, ele au avut o mare contribuție la stabilirea și analiza *tipologiei umane*. În cercetarea științifică antropometria se efectuează, de regulă, prin studiul populațional folosind *metoda statistică*.

Antropometria, ca parte a *biometriei*, cînd se aplică la corpul întreg se numește *somatometrie*, la cap — *craniometrie*, iar la pelvis — *pelvimetrie: externă* și *internă*. Ea se realizează cu ajutorul *reperelor osoase*, numite și *puncte antropometrice*, utilizînd instrumente specifice de măsurare, cum sînt: *antropometrul* sau *prăjina antropometrică*, prevăzută cu compas cu cursor; în clinică se folosește antropometrul format din rigla verticală pe care se deplasează placa orizontală, dispuse în unghi de 90°; *banda metrică*, metalică, flexibilă și prevăzută cu unități milimetrice; *compasul* cu fixator al unghiului și *goniometrul* cu fixator, care se poate atașa la compasul cu cursor, folosit la măsurarea unghiurilor. Greutatea se măsoară cu *cîntarul*.

Măsurătorile *pe viu* se efectuează: dezbrăcat, dimineața pe nemîncate și dacă se repetă, se fac la aceeași oră. *Înălțimea corpului* sau *talia* se măsoară în poziția verticală liberă; poziția capului înscrie meatul acustic extern pe orizontala care îl leagă de marginea inferioară a orbitei (orizontala Frankfurt); călcîiele apropiate, fesele și scapulele sînt cele trei puncte de contact cu rigla verticală a antropometrului. Pentru măsurarea *lungimii membrelor*, acestea atîrnă lîngă trunchi, cu mîna în semipronație și degetele întinse. Reperele osoase se pot însemna cu creionul dermatografic, iar cu instrumentele de măsurat se apasă pe ele. *Perimetrul*

toracic se măsoară cu banda metrică, ce trece posterior, sub unghiul inferior al scapulelor și anterior, la nivelul coastei a 6-a, submamar. El se apreciază în inspirații normale și după inspirația și expirația forțată.

2.3.3.1 Punctele antropometrice

Punctele antropometrice principale sînt prezentate, în *norma frontalis* și *norma lateralis*, în figura 35 (după Ed. Pernkopf, 1937).

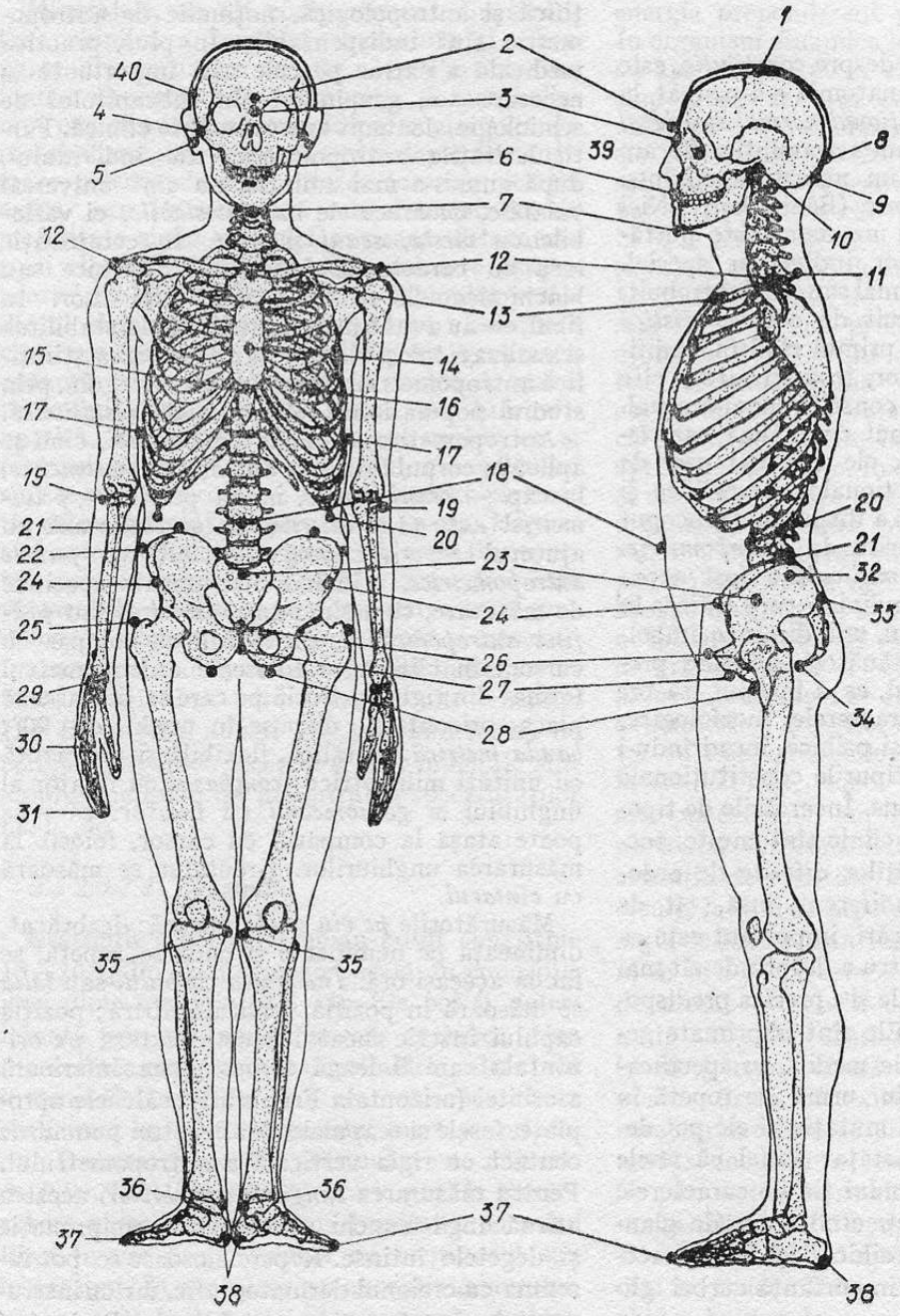


Fig. 35. — Punctele antropometrice. 1 = Vertex; 2 = Glabella; 3 = Nasion; 4 = Zygion; 5 = Tragion; 6 = Prosthion; 7 = Gnathion; 8 = Opisthocranion; 9 = Inion; 10 = Porion; 11 = Cervicale; 12 = Acromion; 13 = Jugulum; 14 = Mesoternale; 15 = Xyphion; 16 = Thelion (Mamelonare); 17 = Thoracale; 18 = Omphalion; 19 = Radiale; 20 = Infrathoracale; 21 = Supracristale; 22 = Iliocristale; 23 = Promontorium; 24 = Iliospinale anterior; 25 = Trochanterion; 26 = Symphysion superior; 27 = Symphysion inferior; 28 = Tuberale; 29 = Stylion; 30 = Phalangion; 31 = Dactylion; 32 = Lumbale; 33 = Iliospinale posterior; 34 = Coccygion; 35 = Tibiale; 36 = Sphyrion; 37 = Acropodion; 38 = Pternion; 39 = Orbitale; 40 = Euryon.

Datele antropometrice, mai importante, care se pot obține prin măsurători sînt:

— Înălțimea corpului, între punctele: pternion — vertex.
— Înălțimea șezînd, între punctele: tuberale — vertex.
— Înălțimea de la sol a manubriului sternal, între punctele: jugulum — pternion.
— Înălțimea anterioară a toracelui, între: jugulum — symphision superior.
— Lungimea sternului, între punctele: jugulum — xyphion.
— Lățimea maximă sau diametrul transversal maxim al toracelui, se măsoară în dreptul inserției cartilajului al 4-lea costal între punctele: toracale — toracale.
— Diametrul sagital al toracelui, între punctele: xyphion — procesul spinos al vertebrei din același plan orizontal cu el.
— Perimetrul toracic, orizontala ce trece sub unghiul inferior al scapulelor și anterior prin coasta a 6-a, submamelonar.
— Distanța minimă între marginea inferioară a toracelui (baza) și crestele iliace între punctele: infratoracale — supracristale.
— Înălțimea umerilor între punctele: acromion — pternion.
— Lățimea umerilor, între punctele: acromion — acromion.
— Lungimea membrului superior liber, între punctele: acromion — dactylion.
— Lungimea brațului, între punctele: acromion — olecranon sau radiale.
— Lungimea antebrațului, între punctele: olecranon sau radiale — stylion.
— Lungimea mîinii, între punctele: stylion — dactylion.
— Lungimea degetului mediu, între punctele: phalangion — dactylion.
— Perimetrul maxim al brațului.
— Perimetrul maxim al antebrațului.
— Înălțimea crestelor iliace, între punctele: supracristale — pternion.
— Înălțimea tuberozităților ischiatice, între punctele: tuberale — pternion.
— Distanța bicretă, între punctele: iliocristale — iliocristale.
— Distanța bispinoasă, între punctele: iliospinale anterior — iliospinale anterior.
— Distanța intertrohanterică, între punctele: trochanterion — trochanterion.
— Distanța intertuberală sau diametrul transvers al strîmtorii inferioare a pelvisului, între punctele: tuberale — tuberale.
— Lățimea sacrului, între punctele: iliospinale posterior — iliospinale posterior.
— Conjugata externa, între punctele: symphision superior — lumbale L_5 (Baudelocque).
— Conjugata anatomica, între punctele: symphision superior — promontorium.
— Conjugata vera sau obstetricală, între punctele: dorsal al simfizei pubiene — promontorium.
— Conjugata diagonală, între punctele: symphision inferior — promontorium (se măsoară la femeie prin tact vaginal).
— Perimetrul pelvisului, trece prin punctele: lumbale — iliocristale — iliospinale anterior.
— Unghiul de înclinație a pelvisului, între planul orizontal și conjugata anatomica.
— Lungimea membrului inferior liber, între punctele: trochanterion — pternion.
— Lungimea coapsei, între punctele: trochanterion — tibiale.
— Lungimea gambei, între punctele: tibiale — sphyrion.
— Înălțimea piciorului, între punctele: sphyrion — planta.
— Lungimea piciorului, între punctele: pternion — acropodion.
— Perimetrul maxim al coapsei.
— Perimetrul maxim al gambei.
— Înălțimea capului, între punctele: vertex — gnathion.
— Înălțimea feței, între punctele: nasion — gnathion.
— Înălțimea calvariei, între punctele: vertex — glabela — inion.
— Înălțimea urechii: vertex — tragion.
— Lățimea maximă a capului, între punctele: euryon — euryon.
— Lățimea feței, între punctele: zygion — zygion.
— Lungimea maximă a capului, între punctele: glabella — opisthocranion.
— Perimetrul orizontal al capului: orizontala care trece peste glabella și opisthocranion.
— Unghiul de profil al feței, între: orbitale — porion (orizontala Frankfurt) și linia care trece prin: nasion și prosthion.

— Unghiul clivus-ului se măsoară numai pe craniul preparat și este dat de orizontala Frankfurt și linia de înclinație a clivus-ului.

2.3.3.2. Indici de stabilire a tipului constituțional

Tipul constituțional al unui individ se stabilește prin corelația valorilor obținute prin măsurarea părților sale componente. Pentru compararea dimensiunilor corporale ale diferiților indivizi, este necesară stabilirea raportului de mărime în care se află diversele părți, una față de alta. Aceasta se obține prin aducerea dimensiunii corporale la aceeași scară. Cifrele relative obținute ajută la calcularea mai multor indici (Ed. Pernkopf). În clinică sînt frecvent folosiți următorii trei indici:

— *Indicele greutate — înălțime*, care se obține din formula:

$$\frac{\text{greutatea corporală (kg)} \times 100}{\text{înălțimea (cm)}} = 32 - 40$$

(normal). Valorile sub 32 arată un deficit ponderal, iar cele peste 40, exces ponderal.

— *Indicele de proporționalitate*, se determină prin formula:

$$\frac{\text{perimetrul toracic (cm)} \times 100}{\text{înălțimea (cm)}} = 50 - 55$$

(normal). Sub 50 el indică un torace strîmt, iar peste 55, un torace larg, voluminos.

— *Indicele de robusticitate (Pignet)* reprezintă: înălțimea (cm) — perimetrul toracic (cm) + greutatea corporală (kg) = = 10 — 30 (normal). Valorile sub 10 caracterizează tipul constituțional hipersthenic, iar cele peste 30, tipul astenic.

Alți indici sînt:

— *Înălțimea proporțională a trunchiului:*

$$\frac{\text{înălțimea trunchiului șezînd} \times 100}{\text{înălțimea corpului}};$$

sub 51 la bărbați și 52,5 la femeie se indică un trunchi scurt. Peste 52 la bărbat și 53 la femeie = trunchi lung (înalt).

— *Lățimea proporțională a umerilor:*

$$\frac{\text{lățimea umerilor} \times 100}{\text{înălțimea corpului}};$$

sub 22 la bărbat și 21 la femeie = umeri strîmți. Peste 23 la bărbați și 22,5 la femeie = umeri lați.

— *Lungimea proporțională a membrelor superioare:*

$$\frac{\text{lungimea membrului superior} \times 100}{\text{înălțimea corpului}};$$

sub 43 la bărbat și 42,5 la femeie = membre superioare scurte. Peste 45,5 la bărbat și 44 la femeie = membre superioare lungi.

— *Lățimea proporțională a pelvisului:*

$$\frac{\text{lățimea pelvisului} \times 100}{\text{înălțimea corpului}};$$

sub 16,5 la bărbat și 17,5 la femeie = pelvis strîmt. Peste 17,5 la bărbat și 18,5 la femeie = = pelvis lat.

— *Indicele de lățime a pelvisului:*

$$\frac{\text{lățimea între spinele iliace antero-superioare} \times 100}{\text{lățimea bicretă}}$$

— *Unghiul de înclinație a pelvisului* este de 60—65 în medie.

— *Lungimea proporțională a membrelor inferioare:*

$$\frac{\text{lungimea membrelor inferioare} \times 100}{\text{înălțimea corpului}};$$

sub 51 la bărbat și 49,5 la femeie = membre inferioare scurte. Peste 52,5 la bărbat și 51,5 la femeie = membre inferioare lungi.

— *Indicele lungime — lățime al capului:*

$$\frac{\text{lățimea maximă a capului} \times 100}{\text{lungimea maximă a capului}};$$

pînă la 75,9 = cap dolicocefal; între 76 și 80,9 = mezocefal; între 81 și 85,4 brahicefal; peste 85,4 = hiperbrahicefal. Normal, la adult, înălțimea capului reprezintă 1/8 din înălțimea corpului.

— *Indicele morfologic al feței* se obține:

$$\frac{\text{înălțimea feței} \times 100}{\text{lățimea bizigomatică}};$$

între 79 — 83,9 = euriprosop; între 84 și 87,9 = mezoprosop; iar între 88 și 92,9 = leptoprosop.

— Determinarea *suprafeței corporale* se realizează prin diverse formule, dintre care frecvent folosită este formula Dubois: $S(cm^2) = 167{,}2 \times G \times L$, în care G = greutatea corpului, L = lungimea sau înălțimea corpului, în cm.

— Din formula Breitman: S = 0,0087 (L + + G) — 0,26 se poate determina lungimea sau greutatea corpului.

În scop orientativ în tabelul I se redau valorile medii ale *proporțiilor corpului*, la adultul de sex masculin și feminin. Ele rezultă din măsurători între punctele antropometrice din figura 35 și se exprimă în procente, înălțimea corpului: vertex — plantă, fiind egală cu 100.

În practică datele obținute prin măsurători sînt trecute pe hîrtie milimetrică în *diagrame* sau *morfograme*, ca în tabelul I.

2.3.3.3. Proporțiile corpului

Studiul proporțiilor corpului a devenit un capitol al anatomiei, nu numai al antropologiei. De această temă s-au ocupat încă vechii greci, în antichitate. Căutînd tipul frumuseții umane sau a formei ideale, exprimată în opere de artă nemuritoare și judecînd proporțiile corpului, încă ei au constatat că înălțimea capului la adult reprezintă 1/8 din lungimea corpului. Dar, măsura, proporțiile în biologie nu se suprapun celor din lumea fără viață, organismele vii prezentînd mari deosebiri însăși în cadrul aceleiași specii. De aceea, studiul lor a fost reluat amplu și cercetat de marii artiști ai Renașterii: Leonardo da Vinci (fig. 36), Michelangelo, Albrecht Dürer și alții, încercîndu-se și elaborarea unor *canoane* în acest sens. Ei au constatat însă, că legile frumuseții umane nu pot sta ascunse într-un canon. Lui Michelangelo, înălțimea capului i s-a părut prea mică, el făcînd trunchiul și gambele mai lungi, iar la A. Dürer, forma ideală s-a schimbat după perioadele preocupărilor sale artistice. Legea frumuseții, spunea el, trebuie să stea în asocierea diverselor forme.

Biologia și, mai ales, biologia omului, a fost aceea care și-a pus mai întîi problema căutării *corelațiilor* dintre părți, fundamentînd știin-

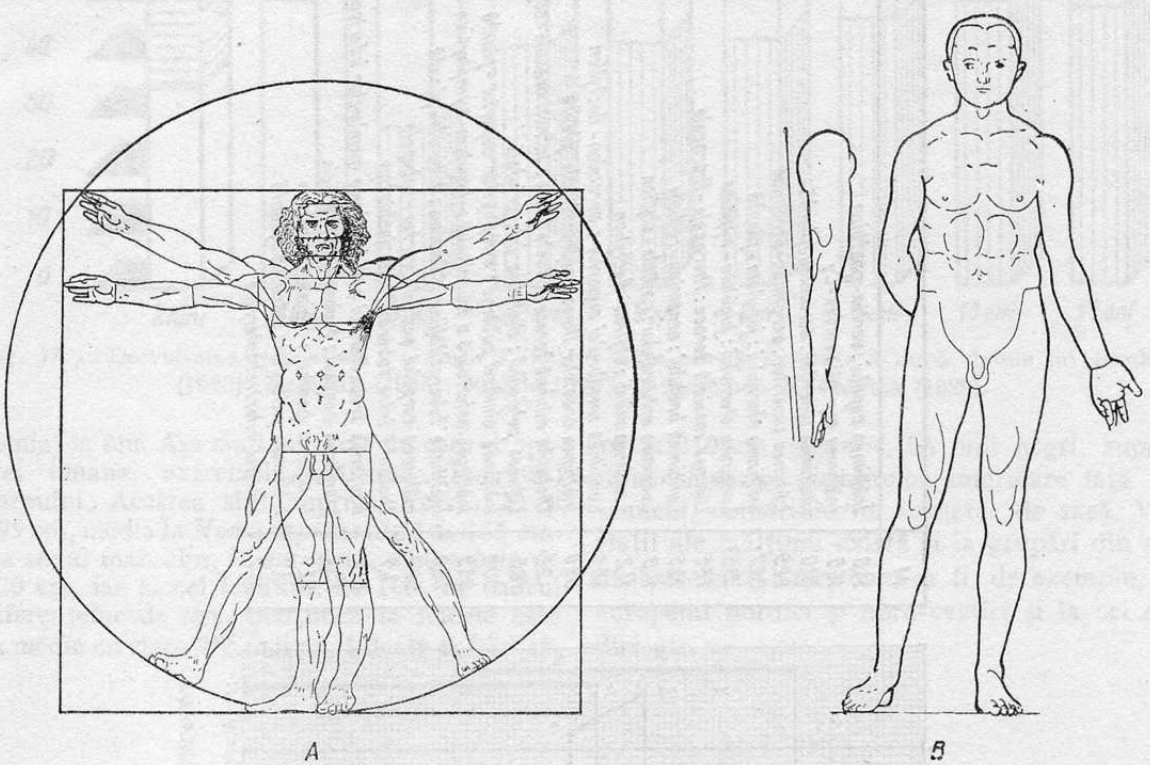
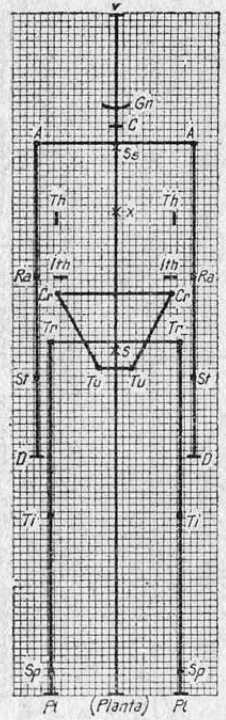


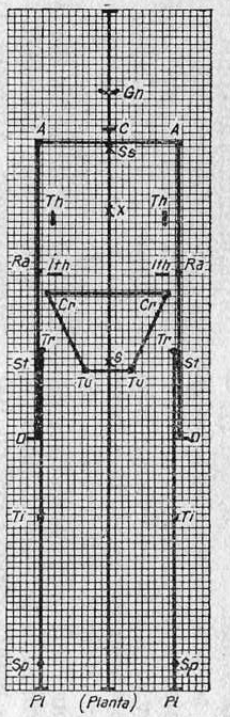
Fig. 36. — Proporțiile corpului.
A = Schema proporțiilor corpului după Leonardo da Vinci cu înscrierea corpului uman în cerc și în pătrat (după M. Vitruvius Polio). B = Desenul lui Albrecht Dürer cu lungimea și volumul membrelor superioare la un longilin raportate la lungimea corpului.

TABELUL I



MORFOGRAMA

M			F
14,0	Înălțimea capului : vertex-gnathion	V-Gn	12,5
16,5	Înălțimea cap-gît : vertex-C_7	V-C	17,5
81,0	Înălțimea umerilor : acromion-plantă	A-Pl	80,5
22,9	Lățimea umerilor : acromion-acromion	A-A	20,4
80,7	Înălțimea sternului : jugulum-plantă	Ss-Pl	80,3
9,59	Lungimea sternului : jugulum-xyphion	Ss-x	9,08
17,5	Lățimea maximă torace : thoracale-thoracale	Th-Th	16,5
19,5	Lungimea brațului : acromion-radiale	A-Ra	18,9
14,9	Lungimea antebrațului : radiale-stylion	Ra-St	13,8
11,2	Lungimea mîinii : stylion-dactylion	St-D	10,7
45,6	Lungimea membrului superior : acromion-dactylion	A-D	43,4
59,0	Înălțimea crestelor iliace : supracristale-plantă	Cr-Pl	58,5
2,2	Distanța minimă torace-creste iliace : infrathoracale-supracristale	Ith-Cr	2,8
16,5	Lățimea pelvisului : distanța intercristală	Cr-Cr	18,1
50,8	Înălțimea simfizei pubiene : symphysion superior-plantă	S-Pl	48,4
29,9	Înălțimea anterioară a trunchiului : jugulum-symphysion superior	Ss-S	31,9
48,0	Înălțimea tuberozităților ischiatice : tuberale-plantă	Tu-Pl	47,0
52,0	Înălțimea corpului șezînd : vertex-tuberale	V-Tu	53,0
4,7	Distanța între tuberozitățile ischiatice	Tu-Tu	6,7
51,8	Înălțimea trohanterului sau lungimea membrelor inferioare : trohanterion-plantă	Tr-Pl	50,0
25,4	Lungimea coapsei : trohanterion-tibiale	Tr-Ti	24,5
22,7	Lungimea gambei : tibiale-sphyrion	Ti-Sp	21,8
3,7	Înălțimea piciorului : sphyrion-plantă	Sp-Pl	3,7
18,7	Lățimea intertrohanteriană	Tr-Tr	20,2



MORFOGRAMA

ţific studiul proporţiilor (fig. 37). Beneficiul a fost acela că, pe această cale s-a ajuns la precizarea deosebirilor între *sexe*, între rasele umane, cele de *vîrstă* şi în mod special a stabilit *legile creşterii* din anatomia vîrstelor (Ilikiana-

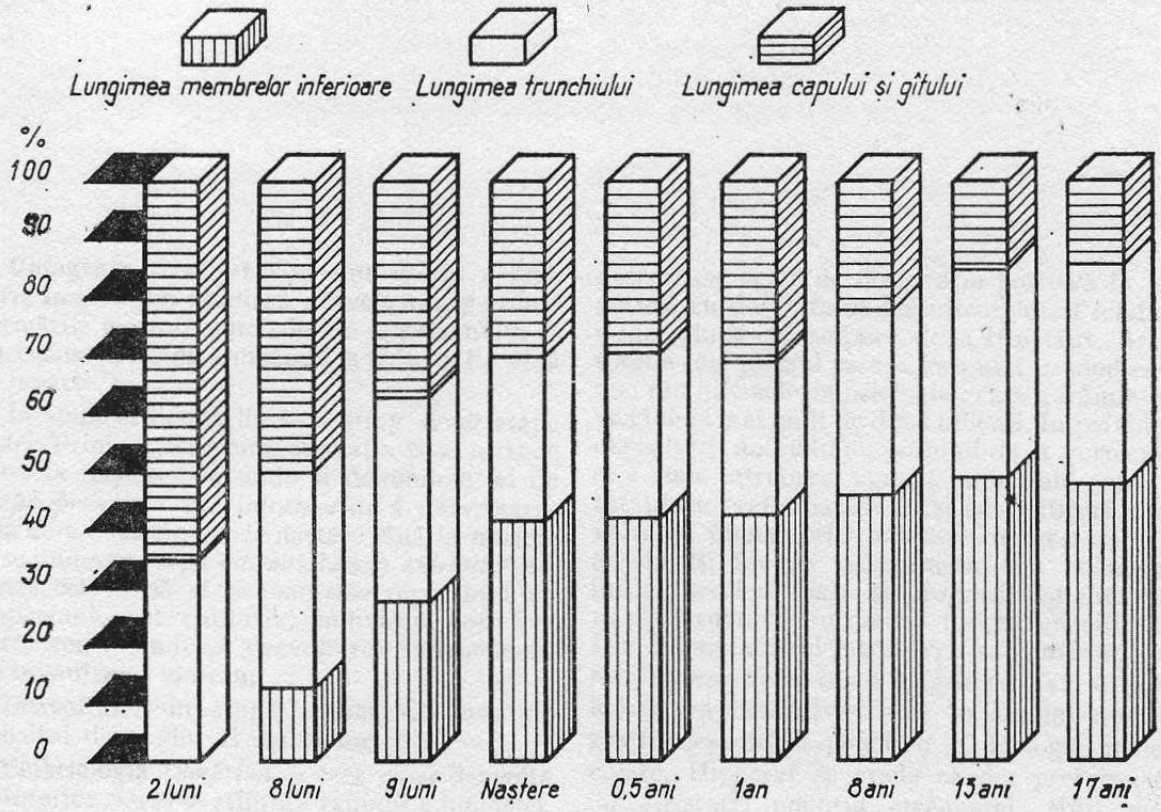


Fig. 37. — Dezvoltarea secvenţială a staturii (taliei) în viaţa pre- şi postnatală după datele lui Bardeen (1920); Meredith (1935); Richdorf (1925); Scammon şi Calkins (1929).

tomia) la om. Aşa s-au precizat, în cadrul speciei umane, extremele înălţimii (lungimii) corpului. Acestea sînt cuprinse între 120 şi 199 cm, media la *Homo sapiens* fiind de 165 cm. La sexul masculin, la europeni, media este de 170 cm, iar la cel feminin, de 160. În cadrul diferenţelor de sex, înălţimea la femeie este în medie cu circa 7% mai mică decît la bărbat. La pigmeii africani, de exemplu, înălţimea este cuprinsă între 130 şi 149 cm la bărbat şi pînă la 121 cm la femeie etc. S-a constatat că nici *Homo fossilis* nu s-a abătut mult de la media de astăzi. Sub 105 cm se grupează *piticii*, iar peste 210 cm, *giganţii*. La unii negri, supradimensionarea membrelor inferioare faţă de trunchi, constituie un caracter de rasă. Variaţii ale înălţimii există şi la grupări din cadrul aceleiaşi rase, cum ar fi, de exemplu, la europenii nordici şi nord-vestici şi la cei sudici etc.

3. ANATOMIA DEZVOLTĂRII

Ontogenia *(Ontogenesis)* sau *istoria dezvoltării individului* studiază dezvoltarea și transformările morfofuncționale ale organismului în succesiunea lor dinamică, de la fecundație pînă la moarte.

În sfera ei de studiu se disting două etape mari. Prima începe cu fecundația și se întinde pînă la naștere, de unde și denumirea ei de *etapă prenatală* sau *intrauterină* a dezvoltării. Cea de-a doua ține de la naștere pînă la moarte și se numește *etapa postnatală* sau *extrauterină*. Între cele două etape, *nașterea* reprezintă un important salt calitativ, individul nou format, continuîndu-și dezvoltarea independent de organismul matern.

Dezvoltarea în etapa prenatală constituie obiectul de studiu al embriologiei.

Embriologia *(embrion* = ceea ce se dezvoltă în interior; *logos* = știință), ramură a biologiei, a luat naștere ca știință de sine stătătoare în perioada Renașterii. Cu toate acestea, preocupări și scrieri bazate pe fapte de simplă observație asupra dezvoltării viețuitoarelor, datează încă din secolul al IV-lea î.e.n. și cele mai multe aparțin lui Aristotel. Pe lîngă noțiunile de anatomia animalelor, cuprinse în cartea *„De partibus animalium"*, Aristotel a fost permanent preocupat de problema nașterii și formării ființelor vii. El a studiat funcțiile de reproducere, sexele, împerecherea, fecundația, dezvoltarea animalului pornind de la germene și nașterea, incluzîndu-le în tratatul *„De generatione animalium"*. În istoria științei, această carte este considerată ca una din lucrările remarcabile. Deși lucrarea prezintă erori și interpretări greșite datorită concepției științifice și gîndirii sale filozofice, în ea sînt cuprinse numeroase fapte de observație pozitivă în legătură cu dezvoltarea viețuitoarelor. Preluînd o idee, după cîte se pare, de la Hipocrat, Aristotel a fost primul care a formulat în mod clar una din dilemele embriologiei, care a frămîntat pe biologi mai mult de două milenii. În privința dezvoltării animalului, pornind de la germene, el a emis întrebarea: „dacă embrionul este în totalitate preformat în ou și își continuă dezvoltarea numai prin procesul de creștere sau acesta își începe dezvoltarea din elemente inițial nediferențiate și progresiv își diferențiază structuri, forme și funcții specifice?" Din dilema acestei întrebări s-au conturat *teoria performației* și cea a *epigenezei* a căror dezlegare s-a definitivat abia în secolul nostru grație dezvoltării geneticii și biologiei moleculare. Hipocrat se crede că era preformist, iar Aristotel adeptul epigenezei. Mult mai tîrziu, în secolul al XVII-lea și al XVIII-lea al erei noastre, deci după apariția microscopului, disputa între preformiști și epigeniști devine efervescentă. Adepții ambelor concepții au încercat să fundamenteze pe baze noi cele două teorii. Au apărut de această dată controverse chiar în rîndul preformiștilor, care s-au împărțit în *spermiști* și *oviști*. Spermiștii sau animaliculiștii susțineau că spermia sau gametul masculin este cel care conține individul în miniatură, așa-numitul „homunculus", a cărui dezvoltare începe odată cu pătrunderea spermiei, prin fecundație, în ovulul bogat în lecitine. Oviștii, din contră, afirmau că individul se află în ovul sau gametul feminin și că în fecundație spermia constituie doar stimulul care declanșează creșterea. Printre performiștii

acestei perioade făceau parte Albrecht von Haller, A. Gauthier, J. Schwamerdan.

Epigeniștii, în același timp, aduceau noi date în sprijinul tezei că în cursul dezvoltării și creșterii embrionului se diferențiază structuri noi, neobservate în stadiile inițiale. Dezvoltarea se realizează progresiv de la forme simple la forme complexe. Cei mai de seamă reprezentanți ai epigenezei din această etapă erau William Harvey, M. Malpighi și E.K. Wolff. Acesta din urmă, în lucrarea *„Theoria generationes"* pune baze solide teoriei epigenezei.

În secolul al XIX-lea, în embriologie se realizează noi progrese sub influența teoriilor evoluționiste (Darwin, Wallace) și mai ales a faimoasei legi biogenetice fundamentale, vulgarizată de Haeckel. Emițîndu-se postulatul că „ontogeneza individului rezumă și repetă filogeneza speciei", majoritatea biologilor din acea vreme au încercat să descifreze originea speciilor, cercetînd originea actuală, respectiv ontogenetică a individului. Concentrarea atenției spre studiul dezvoltării ontogenetice pentru descifrarea originii speciilor, a contribuit la dezvoltarea *embriologiei descriptive* și odată cu ea a *embriologiei comparate*. Aceasta a determinat implicit o nouă afirmare a embriologiei ca știință. Dar cu toate progresele realizate, se remarcă, în acest secol, o trăsătură negativă. Ea rezidă în prezentarea statică a etapelor succesive ale dezvoltării ontogenetice, fapt care nu-l mulțumea pe omul de știință și îi îndrepta gîndirea spre noi căutări.

Embriologia descriptivă, ca metodă de cercetare bazată pe observația directă, descrie etapele și fenomenele dezvoltării, fără să permită o corelare amplă și profundă a faptelor de observație cantitativ numeroase. Din acest punct de vedere *embriologia comparată* a reprezentat un pas înainte în istoria acestei științe. Analizînd fenomenele dezvoltării la specii diferite ea a permis stabilirea de asemănări și deosebiri ale proceselor dezvoltării și totodată legarea și interpretarea lor mai rațională. Ea a verificat mai bine ipotezele și uneori a generat deducții dovedite ulterior valabile.

Mijloacele de cercetare create spre sfîrșitul secolului al XIX-lea au impulsionat dezvoltarea științelor în general. Gîndirea și cercetarea în embriologie s-au îndreptat spre deslușirea mecanismelor intime care stau la baza ontogenezei, spre dezlegarea *determinismului lor cauzal*. Metoda adecvată acestui scop a constituit-o experimentul. În acest fel a luat naștere *embriologia experimentală* și *cauzală*. Inițiatorul embriologiei experimentale a fost Wilhelm Roux, adept al epigenezei. În disputa cu preformiștii el a reușit să distrugă prin coagulare una din celule în stadiul de două blastomere. Din celula restantă s-a dezvoltat însă doar o jumătate de embrion, fapt care nu aducea argumentele necesare. Aceasta din cauză că celula distrusă a rămas în contact cu cea viabilă. Dar aproape în paralel s-a izbutit separarea celor două blastomere, obținîndu-se astfel dezvoltarea a doi embrioni. Prin această demonstrare, s-a dat o puternică lovitură teoriei preformiste.

În secolul nostru embriologia, alături de celelalte științe biologice, a beneficiat de mijloace și metode moderne de cercetare. De aceea cadrul și conținutul său au cîștigat noi dimensiuni. Dezvoltarea embrionară este studiată nu numai prin metode morfologice: microscopice, histochimice, electronomicroscopice, autoradiografice, ci și prin metode biochimice și biofizice. Ca urmare s-au realizat progrese în *genetica dezvoltării*, s-au pus bazele *biochimiei dezvoltării embrionare*, *imunoembriologiei* și *fiziologiei dezvoltării*.

Embriologia umană, studiind morfogeneza micro- și macroscopică a organelor și țesuturilor, este inseparabil legată de anatomie. De aceea a mai fost numită și *anatomia dezvoltării*. Noțiunile de anatomie normală nu pot fi asimilate de studentul în medicină și stăpînite de către medic, dacă nu sînt înțelese rațional, în dinamica dezvoltării lor. Numai o asemenea înțelegere permite interpretarea funcțională a structurilor și formelor vii. Așa ne putem explica, de exemplu, de ce mușchiul diafragma este inervat de un nerv al plexului cervical (n. frenic), inervația complexă a mucoasei linguale, vascularizația, inervația sau situs-ul normal și structura viscerelor și părților componente ale corpului uman.

Progresele realizate în cunoașterea dinamică și complexă a proceselor morfogenezei normale, au deschis totodată noi perspective înțelegerii mecanismelor care stau la baza *dismorfogenezei* umane sau a dezvoltării anormale la om. Studiul *malformațiilor congenitale* sau *teratologia* cu noțiunile de *teratologie generală și specială*,

a dobîndit astăzi o bază teoretică solidă şi importanţă practică majoră. Baza teoretică a teratologiei se sprijină pe datele de dezvoltare embrionară normală, dar şi pe achiziţiile noi în genetica dezvoltării, în ecologie, imunopatologie şi farmacogenetică. Importanţa sa practică este majoră datorită frecvenţei crescute a malformaţiilor congenitale în societatea contemporană, a perspectivelor în prevenirea sau profilaxia acestora, iar odată declanşate, în depistarea lui precoce şi instituirea tratamentului adecvat.

Problema profilaxiei malformaţiilor congenitale prin asistenţa medicală acordată mamei în cursul gestaţiei este de foarte mare actualitate. Aceasta cu atît mai mult cu cît în condiţiile medicinei moderne, cu un bogat arsenal terapeutic, mînuirea acestuia, atunci cînd se adresează mamelor în cursul sarcinii, cere o deosebită prudenţă. Medicamentele actuale sînt de o mare diversitate. Prin modul lor de acţiune, lucrînd ca substituenţi metabolici, imunologic sau prin alte mecanisme, pot să inducă multiple anomalii şi malformaţii congenitale. Aceasta mai cu seamă cînd sînt administrate gravidelor în primele etape ale dezvoltării embrionare. Exemplul thalidomidei, cu declanşarea de malformaţii de tipul dismeliilor este concludent. Dar gama medicamentelor teratogene este foarte largă.

Patologia clinică şi practica medicală au un larg teren de cercetare în stabilirea etiopatogeniei, a mecanismelor de producere sau a tratamentului precoce al embriopatiilor şi malformaţiilor. Pe lîngă cele de cauză genetică multe sînt determinate de carenţe vitaminice, de factori hormonali sau de dieta mamei în cursul gestaţiei. De aceea pentru o parte dintre ele o bună conduită terapeutică, ce se adresează embrionului sau fătului prin intermediul organismului matern — gazdă, poate fi pozitivă.

*

Conţinutul embriologiei, în concordanţă cu desfăşurarea cronologică a dezvoltării, integrează trei părţi mari de studiu, strict corelate între ele: *reproducerea*, *embriogeneza* şi *organogeneza*.

Reproducerea corespunde *perioadei preembrionare* a dezvoltării şi se ocupă cu studiul gameţilor, al gametogenezei şi fecundaţiei. Gametogeneza şi fecundaţia sînt incluse şi în sfera noţiunii de *proontogeneză*.

Embriogeneza constituie *perioada embrionară* a dezvoltării intrauterine şi se întinde în timp de la fecundaţie pînă la sfîrşitul săptămînii a 8-a. Oul sau zigotul străbate în această etapă faze complexe ale dezvoltării şi prezintă la sfîrşitul ei înfăţişarea general umană, purtînd numele de *embrion*.

Organogeneza corespunde *perioadei fetale* şi ţine de la sfîrşitul săptămînii a 8-a pînă la naştere. După cum îi spune şi numele, în această etapă, din organele primordiale, diferenţiate încă în cursul embriogenezei, se edifică organele, aparatele şi sistemele definitive ale corpului uman. Ele îşi vor continua dezvoltarea şi după naştere. Embrionul devine în această etapă *făt* şi poartă acest nume pînă la naştere. Cu studiul reproducerii şi embriogenezei se ocupă *embriologia generală*, iar *embriologia specială* studiază organogeneza.

Dezvoltarea ontogenetică în *etapa intrauterină*, comparativ cu cea *postnatală* este mult mai complexă. Aceasta din cauză că într-un timp relativ scurt au loc cele mai spectaculare procese ale morfogenezei, iar accesul pentru studiul lor la om este foarte dificil, în special pentru primele faze ale dezvoltării. De aceea informaţiile legate de fecundaţie şi etapa preimplantării oului în mucoasa uterină sau a blastogenezei s-au obţinut prin studii comparative la mamifere, mai ales la maimuţă sau prin cercetare experimentală *in vitro*. De-abia în deceniul al 6-lea al secolului nostru. , A.T. Hertig şi colaboratorii (1954) publică primele cercetări asupra oului uman în etapa preimplantării. Ele au fost obţinute pe material prelevat incidental din tuba uterină sau din cavitatea uterină. În 1974, însă, cercetătorii japonezi reuşesc, prin intermediul unei camere minuscule de luat vederi, introdusă în pelvis, să furnizeze imagini directe, *in vivo*, asupra pontei ovulare, a fecundaţiei şi primelor faze după fecundaţie.

Cronologic dezvoltarea intrauterină sau prenatală la om are o durată de 280 zile; 9 luni legale sau 10 luni lunare, ceea ce echivalează cu 40 de săptămîni (fig. 38). În evaluarea obstetricală a vîrstei sarcinii, la datele de mai sus se adaugă obişnuit 2 săptămîni, naşterea avînd loc normal în cea de a 42-a săptămînă. Aceasta

din cauză că medicul obstetrician numără săptămînile sau lunile pornind întotdeauna de la ultima menstră normală.

*

Sarcina *(pregnantia)* sau **graviditatea** *(graviditas)* la om, prezintă un ciclu propriu, denumit **ciclul sarcinii** *(ciclus pregnantiae)*. În cadrul acestui ciclu se disting mai multe pe-

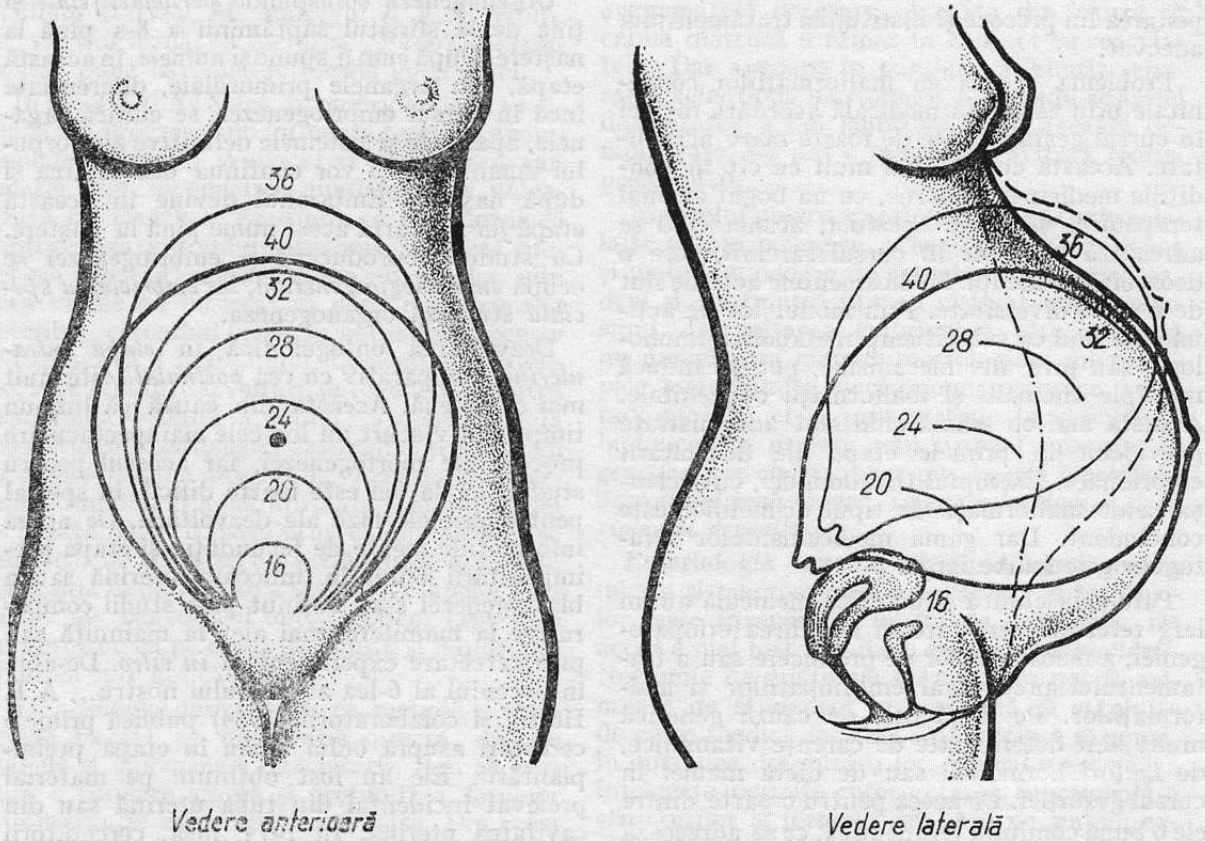


Fig. 38. — Poziţiile uterului în cele 40 săptămîni de gestaţie (după Schumacher).

rioade şi faze, care au fost omologate în *Nomina Embryologica* şi sînt următoarele:

1. **Concepţia** *(conceptio)*, al cărei rezultat îl constituie *produsul de concepţie*, termen mult folosit în clinică, se realizează prin unirea spermiei cu ovulul în actul *fecundaţiei*. Spermiile introduse prin coit *(coitus)* în vagin, străbat uterul şi tuba uterină pînă în partea ei ampulară (laterală), unde o singură spermie (monospermie) pătrunde în ovulul expulzat din ovar prin *ovulaţie (ovulatio)* şi preluat de tuba uterină.

2. **Perioada tubară** *(periodus tubalis)* cuprinde dezvoltarea de la *fecundaţie* pînă la pătrunderea produsului de concepţie în *cavitatea uterină*. Ea are o durată medie de 3 zile, la om.

3. **Perioada uterină** *(periodus uterina)* este cea mai lungă, întinzîndu-se pînă la naştere. Ea include trei faze şi noţiunea de termen.

a) *Faza de preimplantare (phasis preimplantationalis)*, care este scurtă şi corespunde timpului în care produsul de concepţie, numit după aspectul şi structura sa, *blastocist (blastocystis)*, se află liber în cavitatea uterină. Ea corespunde zilelor 4—5 de la fecundaţie.

b) *Faza de implantare (phasis implantationalis)* pentru care deseori se foloseşte termenul de „nidaţie", acesta nefiind omologat de *Nomina Embryologica*, se referă la etapa în care *blastocistul* pătrunde şi se fixează în interstiţiul endometrial (pentru care este o hemialo-

grefă). Cronologic corespunde zilelor 6—8 de la fecundare.

În cazurile *anormale*, cînd implantarea nu se realizează în uter, se produce **sarcina extrauterină** *(pregnantia extrauterina)* sau **ectopică** *(pregnantia ectopica)*, ce poate fi: *tubară, ovariană* sau *abdominală.*

c) *Faza placentară (phasis placentalis)* se caracterizează prin formarea și intrarea în funcțiune a placentei și ține pînă la naștere.

De menționat că în toate aceste faze au loc ample și complexe transformări histo- și morfogenetice, prin care se edifică un nou organism.

d) Noțiunea de *termen (terminus)* se referă la faza finală, de pregătire pentru expulzia fătului din uter.

4. **Naşterea** *(parturitio)* rezidă în expulzia din uter a fătului ajuns la termen. Prin ruperea legăturii cu organismul matern, realizată de placentă, el își va desfășura viața independent și poartă, timp de 30 zile, numele de *nou-născut.*

Dezvoltarea organismului uman în etapa *extrauterină* sau *postnatală* se continuă sub influența factorilor genetici, hormonali și ecologici (factorii de mediu). Ei determină creșterea progresivă, perfecționarea structurală a țesuturilor și organelor și concomitent, specializarea lor funcțională. Evoluția individului este continuă în întreaga etapă, dar de la anumită vîrstă ea se realizează regresiv și încetează odată cu moartea. Organismul străbate succesiv în evoluția sa mai multe perioade, fiecare dintre ele cu particularitățile morfologice și funcționale distincte.

Abundența termenilor acumulați în embriologie și teratologie, folosiți de medici și biologi din întreaga lume, a adus în actualitate problema nomenclaturii embriologice internaționale. În această direcție, încă de la al VII-lea Congres Internațional de Anatomie de la New-York (1960) s-a propus formarea în cadrul Comitetului care se ocupa de „**Nomina Anatomica**", a unui subcomitet care să se preocupe de nomenclatura embriologică. După o activitate de un deceniu, la al IX-lea Congres Internațional de Anatomie de la Leningrad 1970, s-a propus spre adoptare „**Nomina Embryologica**". Totodată s-a sugerat pentru viitor specialiștilor să-și aducă observațiile și contribuția la îmbunătățirea acestei terminologii.

În prezentarea noțiunilor de **embriologie umană** s-a folosit strict nomenclatura embriologică internațională, în terminologie latină cu traducerea în limba română care pînă în prezent nu a fost publicată în literatura medicală românească. De asemenea s-a renunțat la noțiunile neprevăzute în noua nomenclatură și acelea care nu interesează dezvoltarea embriologică la om.

3.1. REPRODUCEREA *(Reproductio)*

Reproducerea sau **înmulțirea** este una din particularitățile fundamentale și inerente a viețuitoarelor. Fără reproducere lumea vie nu s-ar putea deosebi de materia inertă și, mai mult, n-ar putea exista. Ea constituie funcția viețuitoarelor prin care se asigură perpetuarea speciei și transmiterea la urmași a caracterelor ereditare.

3.1.1. TIPURILE DE REPRODUCERE *(Modi reproductionis)*

În lumea vie există două tipuri principale de reproducere: *asexuată* și *sexuată*.

3.1.1.1. Reproducerea asexuată sau agametică

(Reproductio asexualis sau *agametica)*

Reprezintă tipul de înmulțire a viețuitoarelor inferioare, cum sînt microbii și toate ființele unicelulare (protozoare). Mai rar, ea poate fi întîlnită și la unele specii de metazoare. În forma cea mai simplă, reproducerea asexuată se confundă cu diviziunea celulară directă, de unde și denumirea sa de reproducere prin *sciziparitate (Fissio)*. Alte forme de reproducere asexuată sînt reprezentate de *înmugurire (Gemmatio)*, *sporulație (Strobilatio)* etc.

Oricît de simple ar fi formele reproducerii asexuate, în conținutul său sînt cuprinse unitar procesele de *multiplicare*, *creștere* și *întinerire*, caracteristice de altfel și reproducerii sexuate. Ipotetic, la baza procesului de întinerire stă metabolismul activ al celulelor care au luat naștere, impulsionat la rîndul său de dezechilibrul creat între suprafața mare de schimb și volumul redus al acestora. Dezechilibrul dintre suprafața de schimb și volum, explică pe de o parte, schimburile intense prin membrana plasmatică, între celulă și mediul ambiant și, pe de alta, accentuarea interacțiunilor dintre nucleu și citoplasmă. În consecință, în celulă au loc acum activități metabolice de sinteză și energetice, calitativ superioare.

3.1.1.2. Reproducerea sexuată sau gametică

(Reproductio sexualis sau *gametica)*

Este tipul de reproducere cel mai larg întîlnit în lumea animală. Ea domină aproape în totalitate înmulțirea la metazoare, inclusiv a omului. Reproducerea sexuată constituie o formă de înmulțire superior specializată, caracterizîndu-se prin conjugarea în procesul fecundației a gametului mascul și femel, fiecare cu un număr haploid de cromozomi în nucleu. Ca urmare a acestei conjugări va lua naștere *oul* sau *zigotul (zygota)*, la care se restabilește numărul diploid de cromozomi caracteristic speciei și care prin dezvoltarea ulterioară va da naștere unui nou individ.

Viețuitoarele superior organizate — după cum se știe din noțiunile de biologie generală — și-au diferențiat în cursul evoluției filogenetice organe tot mai complexe, dintre care unele s-au specializat pentru *funcțiile de reproducere*. În totalitate acestea formează **aparatul genital** masculin și feminin, alcătuite din

gonade sau *glandele sexuale, căile genitale, organele genitale externe* și *glandele anexe* (vezi fig. 39 și fig. 40). În cadrul lor un loc central îl ocupă glandele sexuale, *testicului* și *ovarul*, care pe lîngă rolul endocrin de secreție a *hormonilor sexuali* îndeplinesc importanta funcție de formare a *celulelor sexuale* sau *germinale* (vide infra). De menționat că pentru glandele sexuale frecvent se folosește termenul de „gonade", deși acesta se referă îndeosebi la glandele sexuale în cursul dezvoltării sau organogenezei lor.

De reproducerea sexuată sînt strîns legate noțiunile de *diferențiere sexuală* și de sex. În sfera acestora este cuprins modul de distribuire la indivizii unei specii a caracterelor sexuale masculine și feminine. Organele genitale masculine sau feminine reprezintă ceea ce se numesc *caracterele sexuale primare*. Odată cu pubertatea apar *caracterele sexuale secundare*, particulare fiecărui sex, care se dezvoltă sub influențele neuro-hormonale ale: hormonilor sexuali, hormonilor gonadotropi, hipotalamusului și sistemului limbic și emisferelor cerebrale. Din punct de vedere al distribuției caracterelor sexuale, viețuitoarele pot fi clasificate în: unisexuate, bisexuate sau hermafrodite și pseudohermafrodite.

Viețuitoarele unisexuate sînt cele la care diferențierea sexuală a speciei este exclusiv masculină sau feminină. Din această categorie face parte și *omul*. *Viețuitoarele bisexuale* sau *hermafrodite* au diferențiere sexuală ambigenă, același individ producînd gameți masculini și feminini.

Viețuitoarele pseudohermafrodite sînt cele cu diferențierea sexuală ambigenă, deci posedă ambele gonade, dar produc gameți numai de un singur sex — masculin sau feminin. La baza diferențierii sexuale stau, după cum se va vedea, factorul genetic, care este determinant, și factori hormonali.

Privită din punct de vedere al *locului* unde se desfășoară *dezvoltarea embrionară* după fecundație și totodată după *legăturile* dintre ou sau embrion și organismul matern, reproducerea sexuată este de trei tipuri: prin oviparitate, ovoviviparitate și viviparitate.

Oviparitatea *(Oviparitas)* este forma de reproducere sexuată în care prin fecundație — proces ce poate avea loc în tractul genital feminin (păsări) sau mediul extern (pești sau amfibiene) — oul sau zigotul își continuă dezvoltarea embrionară în mediul extern. În acest caz oului îi sînt necesare condiții de mediu favorabile dezvoltării. La păsări, de exemplu, condițiile de temperatură se realizează prin incubație (clocire) naturală sau artificială. Oviparitatea nu presupune deci legături directe anatomo-funcționale, între mamă, pe de o parte, și ou sau embrion, pe de alta. Din această cauză oul este mai expus influențelor nocive din mediul ambiant.

• **Ovoviviparitatea** *(Ovoviviparitas)* este forma de reproducere sexuată întîlnită la unele reptile și alte specii, în care, după fecundație, oul sau zigotul se dezvoltă un timp mai scurt sau mai lung în tractul genital matern, creîndu-și legături anatomo-funcționale rudimentare cu organismul mamei. El prezintă o carapace și după expulzarea în mediul extern, în condiții favorabile, își continuă dezvoltarea un anumit interval de timp.

• **Viviparitatea** *(Viviparitas)* este forma de reproducere sexuată caracteristică mamiferelor și deci și omului, în care, după fecundație, întreaga dezvoltare se desfășoară în *uterul matern*. Între organismul mamei și embrion sau făt se realizează legături anatomo-funcționale directe, prin *placenta*, bine dezvoltată, care se mențin pînă la naștere, cînd noul individ își continuă independent dezvoltarea postnatală.

3.1.2. ORGANELE GENITALE
(Organa genitalia)

Organele genitale sînt împărțite în *Nomina Anatomica* pe criterii de topografie, în organe genitale interne și organe genitale externe.

Organele genitale interne (Organa genitalia interna) sînt reprezentate la ambele sexe de: glandele sexuale, calea sau tractul genital masculin și feminin și glandele accesorii (anexe)

Organele genitale externe (Organa genitalia externa) sînt formate de penis și scrot, la sexul masculin și vulvă, la sexul feminin.

3.1.2.1. Organele genitale masculine
(Organa genitala masculina)

Organele genitale masculine (fig. 39) sînt reprezentate de:

— testicul;
— calea spermatică;
— glandele anexe (prostata, veziculele seminale și glandele bulbouretrale);
— penis și
— scrot sau bursele scrotale.

Testicului *(Testis)*, glanda sexuală masculină, este situat în scrot. *Poziția scrotală* a testicului la om și la cele mai multe mamifere este o condiție indispensabilă desfășurării normale a *spermatogenezei*, datorită temperaturii cu 2—3°C mai scăzută decît în cavitatea abdominală. Mecanismele de termoreglare a temperaturii testiculare și scrotale pentru păstrarea acestor valori sînt complexe și, alături de hormonii și factorii nervoși, contribuie la menținerea *fertilității masculine*. La rozătoare și insectivore testicului are poziție abdominală sau inghinală, dar coboară în scrot în perioadele de înmulțire. În ectopia abdominală și criptohidia inghinală, cînd testicului lipsește din scrot, spermatogeneza este inhibată din cauza temperaturii mai ridicate, aceasta fiind o cauză de *sterilitate masculină*.

Parenchinul testicului este alcătuit din circa 250 *lobuli testiculari (lobuli testis)*, cuprinși în învelișul fibros exterior numit *albugineea* testicului *(Tunica albuginea)*. Din îngroșarea fibroasă a albugineei de pe marginea posterioară a testicului, numită *mediastinum testis*, pleacă *septurile (Septula testis)*, care în traiectul spre albuginee, despart între ei lobulii testiculari (vezi fig. 39 și fig. 47). În lobuli se află *tubii seminiferi contorți (Tubuli seminiferi contorti)* în care se desfășoară spermatogeneza. Aceștia se continuă cu *tubii drepți (Tubuli seminiferi recti)*, care se deschid în rețeaua de canale din *mediastinum testis*, numită *rete testis*. Tubii seminiferi contorți, tubii drepți și *rete testis*, formează *partea intratesticulară a căii spermatice*. Între tubii contorți din lobuli se găsesc grupuri de *celule interstițiale* (Leydig), care secretă testosteronul, hormonul sexual masculin. Ele formează componenta endocrină a testicului, numită *glanda interstițială*.

Calea spermatică extratesticulară este formată de: canalele eferente ale testicului, ductul epididimar, canalul sau ductul deferent, canalul ejaculator și uretră. *Canalele eferente* ale testicului *(Ductuli efferentes testis)*, în număr de 12—18, pornesc din *rete testis* și se deschid la nivelul capului epididimului. *Epididimul (Epididymis)*, situat pe extremitatea superioară și marginea posterioară a testicului, prezintă un *cap*, *corp* și *coadă* și are lungimea de 4—6 cm. El este alcătuit din *canalul epididimar (Ductus epididymis)*, care în traiectul său descrie numeroase convolute și ghemuri, ce formează *lobulii epididimului (Lobuli epididymis)*, încît canalul epididimar detașat din lobuli și întins, ajunge la o lungime de circa 6 m. Către coada epididimului, canalul își mărește treptat calibrul. De menționat că spermiile încep să-și capete mobilitate proprie în epididim. *Ductul deferent (Ductus deferens)* continuă coada epididimului și schimbîndu-și direcția, după un traiect lung de 50—60 cm, se termină către baza prostatei cu o parte mai dilatată numită *ampula ductului deferent (Ampulla ductus deferentis)*. Sub ampulă, el primește canalul excretor al veziculei seminale de aceeași parte și formează *canalul ejaculator (Ductus ejaculatorius*, care străbate prostata și se deschide în uretra prostatică la nivelul *colicului seminal (Colliculus seminalis)*. *Uretra masculină (Urethra masculina)* este calea comună, genitală și urinară, cu o lungime de 14—18 cm. După regiunile pe care le străbate are trei porțiuni: *prostatică (Pars prostatica)*, *membranoasă (Pars membranacea)* și *spongioasă (Pars spongiosa)* de la nivelul penisului.

Glandele anexe. Prostata *(Prostata)*, organ pelvin, dezvoltată în jurul uretrei și situată sub vezica urinară, este o importantă glandă anexă a aparatului genital masculin. Lichidul prostatic pe care-l secretă este bogat în enzime proteolitice (fosfatază acidă, fibrinolizine) acid citric, zinc, prostaglandine, care au rol însemnat în biologia spermiilor. El participă la formarea spermei sau ejaculatului. *Veziculele seminale (Vesicula seminalis)* sînt glande situate posterior de vezica urinară și superior de prostată. Produsul lor de secreție, bogat în fructoză și enzime, este condus prin canalul de excreție, care se deschide în canalul deferent, formînd ductul ejaculator. El ia parte la formarea spermei și fructoza pe care o

conține este un substrat energetic important pentru mobilitatea spermiilor. *Glandele bulbo-uretrale (Glandula bulbo-urethralis)*, situate în diafragma uro-genitală, se deschid prin canalele de excreție în prima porțiune a uretrei spongioase (peniene). Produsul lor de secreție este un lichid vîscos, cu rol lubrifiant și conține substanțe mucoase, galactozamină, acid sialic și acid galacturonic, contribuind și el la formarea spermei.

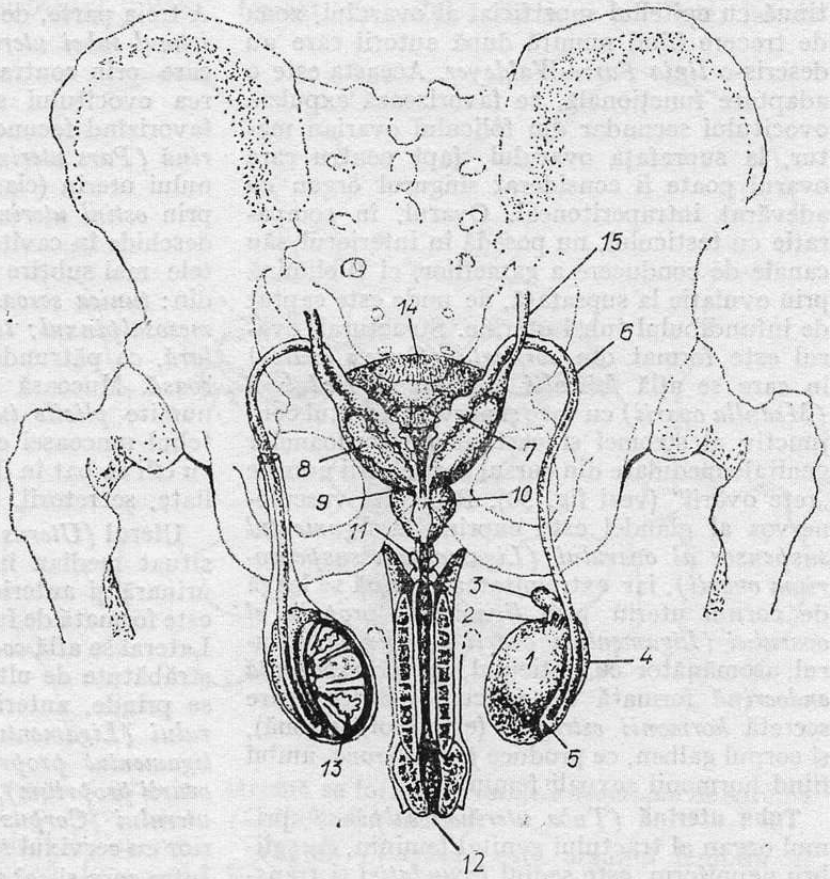


Fig. 39. — Organele genitale masculine — vedere posterioară; 1 = Testiculul; 2 = Canalele eferente ale testiculului; 3 = Capul epididimului; 4 = Corpul epididimului; 5 = Coada epididimului; 6 = Ductul deferent; 7 = Ampula ductului deferent; 8 = Vezicula seminală; 9 = Canalul ejaculator; 10 = Prostata și uretra prostatică; 11 = Glandă bulbo-uretrală; 12. = Penisul (secționat) și uretra peniană; 13 = Tub seminifer (testicul secționat); 14 = vezica urinară; 15 = Ureter.

Organele genitale externe. *Penisul (Penis)* este organul copulației, la care se adaugă funcția urinară. Țesutul său erectil este format de corpii cavernoși ai penisului și corpul spongios al uretrei, înveliți de tunica albuginee. Cavernele țesutului erectil sînt un tip de capilare sinusoide foarte largi, bogat alimentate cu sînge de arterele helicine. Între arterele helicine și venele de drenaj există numeroase anastomoze arterio-venoase, al căror mecanism de funcționare, sub influența nervoasă, constituie substratul erecției (vezi, anatomia organelor genitale). *Scrotul (Scrotum)* este reprezentat de cele două pungi cutanate de la nivelul perineului anterior, în care se află testiculul și tunicile care îl învelesc.

3.1.2.2. Organele genitale feminine *(Organa genitalia feminina)*

Organele genitale feminine (fig. 40) sînt reprezentate de:

— ovar;
— organele tractului genital feminin: *tubele uterine, uterul* și *vagina;*
— vulvă și
— glandele accesorii (anexe).

Ovarul *(Ovarium)*, glanda sexuală sau gonada feminină, este un organ pelvin, situat în *fosa ovarică (Fossa ovarica)*, posterior de ligamentul lat al uterului, de care este legat prin *mezovar (Mesovarium)*. La nivelul *hilului (Hilum ovarii)*, mezoteliul peritoneal se continuă cu epiteliul superficial al ovarului, zona de trecere fiind numită după autorii care au descris-o *linia Farre-Waldeyer*. Aceasta este o adaptare funcțională, ce favorizează expulzia ovocitului secundar din foliculul ovarian matur, la suprafața ovarului, fapt pentru care ovarul poate fi considerat singurul organ cu adevărat intraperitoneal. Ovarul, în comparație cu testiculul, nu posedă în interiorul său canale de conducere a gameților, ci îl elimină prin ovulație la suprafață, de unde este captat de infundibulul tubei uterine. Structural, ovarul este format din *corticală (Cortex ovarii)* în care se află *foliculii ovarieni* și *medulară (Medulla ovarii)* cu vase și nervi în țesutul conjunctiv al stromei și vestigii ale cordoanelor genitale medulare din cursul dezvoltării numite „rete ovarii" (vezi fig. 50). Pediculul vasculonervos al glandei este cuprins în *ligamentul suspensor al ovarului (Ligamentum suspensorium ovarii)*, iar extremitatea uterină se leagă de cornul uterin prin *ligamentul propriu al ovarului (Ligamentum ovarii proprium)*. Ovarul, asemănător cu testiculul, are o *componentă endocrină* formată de foliculii ovarieni care secretă *hormonii estrogeni* (estradiol, estronă), și corpul galben, ce produce *progesterona*, ambii fiind hormonii sexuali feminini.

Tuba uterină *(Tuba uterina; salpinx)*, primul organ al tractului genital feminin, de calibru neuniform, este sediul *fecundației* și transportă oul (transportul tubar) în cavitatea uterină în primele 3 zile după fecundație, de unde și denumirea de *oviduct* a tubei uterine. La extremitatea laterală, legată de ovar, ea prezintă *ostiul abdominal (Ostium abdominale tubae uterinae)* prin care se află în comunicare cu cavitatea peritoneală (pelviană). În partea opusă, prin *ostiul uterin (Ostium uterinum tubae)* se deschide în uter, la nivelul cornului uterin. Topografic și după formă prezintă 4 părți. Partea laterală, numită *infundibulul tubei uterine (Infundibulum tubae uterinae)*, în formă de pîlnie, este prevăzută cu *fimbriile tubare (Fimbriae tubae)* centrate de ostiul abdominal și care aplicate pe ovar în timpul ovulației preiau ovocitul expulzat din folicul (vezi fig. 51). Una mai lungă *fimbria ovarica* leagă tuba de extremitatea tubară a ovarului. Infundibulul se continuă cu *ampula tubei uterine (Ampulla tubae uterinae)* o parte mai dilatată în care normal are loc fecundația. A treia parte, de calibru mai mic, o constituie *istmul tubei uterine (Isthmus tubae uterinae)* care prin contracție ar contribui la menținerea ovocitului secundar în ampula tubară favorizînd fecundația. Ultima este *partea uterină (Pars uterina)* înglobată în peretele cornului uterin (clasic partea intramurală) care prin *ostiul uterin (Ostium uterinum tubae)* se deschide în cavitatea uterină. *Structural* peretele mai subțire al tubei uterine este alcătuit din: *tunica seroasă*, ce se continuă inferior cu *mezosalpinxul; tela subseroasa; tunica musculară*, ce pătrunde în miometru și *tunica mucoasă*. Mucoasă formează plici longitudinale, numite *plicile tubare (Plicae tubariae)*. Epiteliul mucoasei este format din celule ciliate, cu cili ce bat în direcția uterului și celule neciliate, secretorii.

Uterul *(Uterus; Metra)* este *organul gestației*, situat median în pelvis, posterior de vezica urinară și anterior de rect. Partea superioară este formată de fundul uterului *(Fundus uteri)*. Lateral se află *coarnele uterului (Cornua uteri)*, străbătute de ultima parte a tubei. Pe coarne se prinde, anterior, *ligamentul rotund al uterului (Ligamentum teres uteri)*, iar posterior, *ligamentul propriu al ovarului (Ligamentum ovarii proprium)*. Fundul se continuă cu *corpul uterului (Corpus uteri)*, care se termină inferior cu cervixul sau *colul uterin (Cervix uteri)*. Între corp și col se găsește *istmul uterin. (Isthmus uteri)*. Colul prezintă o parte *supravaginală (Portio supravaginalis)* și alta *intravaginală (Portio vaginalis-cervicis)*. Prin orificiul sau *ostiul uterin (Ostium uteri)*, delimitat de o *buză anterioară (Labium anterius)* și alta *posterioară ((Labium posterius)*, colul se deschide în vagină.

Structural, peretele gros al uterului este alcătuit din 4 straturi. La exterior se află, pe cea mai mare întindere, *tunica seroasă* formată de peritoneu, numită și *perimetrium*. La nivelul marginilor uterului peritoneul se continuă cu *ligamentele late ale uterului (Ligamentul latum uteri)*, groșit numite ligamente „largi", deoa-

rece ele nu sînt cavitare, ci plici „late", formate din două foițe peritoneale coalescente. Lateral, ele se continuă cu peritoneul parietal pelvin. Ligamentele late formează cele 2 mezouri laterale ale uterului, de unde și denumirea de *mezometru (mesometrium)*. Baza

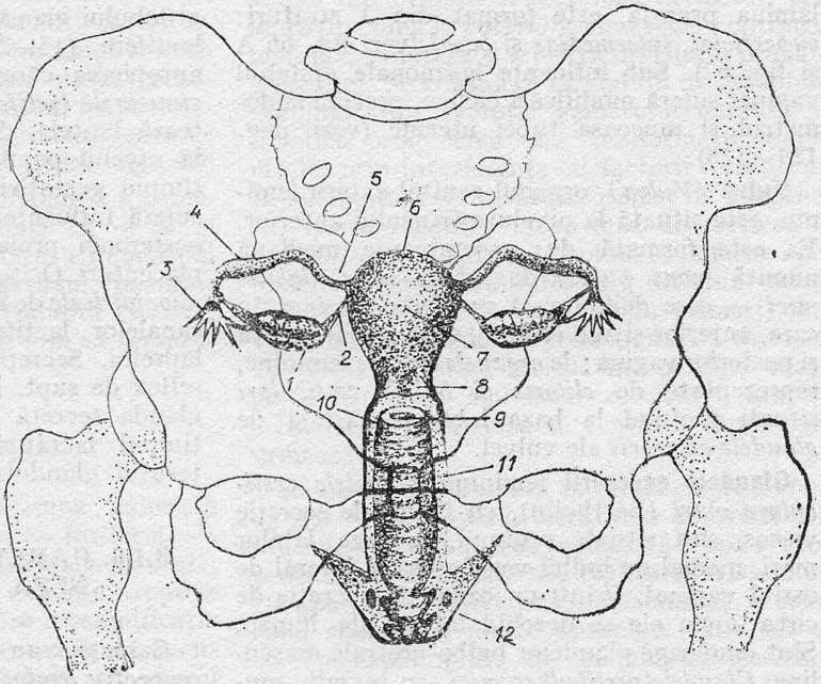


Fig. 40. — Organele genitale feminine. 1 = Ovarul; 2 = Ligamentul propriu al ovarului; 3 = Partea infundibulară a tubei uterine și fimbriile tubei 4 = Partea ampulară a tubei uterine; 5 = Partea istmică a tubei uterine; 6 = Fundul uterului; 7 = Corpul uterului; 8 = Colul uterin (cervix uteri); 9 = Orificiul vaginal al colului uterin (Ostiu muteri); 10 = Fornixul vaginei; 11 = Vagina (secționată); 12 = Vulva (secționată).

ligamentelor late, numită *parametru*, cuprinde în țesutul conjunctiv lax, vasele și nervii uterului, precum și ureterul în traiectul său spre vezica urinară. Tunica musculară formează stratul cel mai gros al peretelui uterin, numit *miometru (Myometrium)*.

Cavitatea uterină (Cavitas uteri) este delimitată de *mucoasa uterină (Tunica mucosa)* numită și *endometru*. Inferior, cavitatea se continuă cu *canalul cervical (Canalis cervicalis)*, la nivelul căruia cutele endometrului formează *plicile palmate (Plicae palmatae)*. *Endometrul (Endometrium)* este format din 3 straturi: *compact* (epitelial) la suprafață; *spongios* și sub el *stratul bazal*, după care urmează miometrul. Straturile compact și spongios alcătuiesc *stratul funcțional al endometrului (Stratum functionale endometrii)*, care se elimină în timpul menstrei. El se reface din stratul bazal. În *stroma* endometrului sînt cuprinse *glandele uterine (Glandulae uterinae)*, *vase* și *nervi*, iar la nivelul colului, *glandele cervicale (Glandulae cervicales-uteri)* secretoare ale *mucusului cervical*. De menționat că mucoasa colului nu se elimină la menstră. Epiteliul endometrului este format din celule ciliate și neciliate, iar în stromă se formează *celulele deciduale* de sarcină *(Cellula decidualis)*.

Vagina *(Vagina)* este organul feminin al copulației.

Copulația (Copulatio) sau actul sexual are două componente: *coitul (Coitus)* și *ejacularea (Ejaculatio)*. Prin ejaculare, *sperma (Semen)* sau *ejaculatul* este eliminată din calea spermatică în vagină, realizînd *însămînțarea (Inseminatio)*, care în reproducere este urmată de *fecundație (Fertilizatio)*.

În partea superioară vagina se inseră pe circumferința colului uterin, formînd cu acesta *fornixul vaginei (Fornix vaginae)*, care este un fund de sac sau reces, cu 3 părți: *anterioară*, *posterioară* — cea mai adîncă — și *laterală*. Orificiul sau *ostiul vaginei (Ostium vaginae)* este străjuit de membrana numită *himen (Hymen)* sau de resturile ei, numite *caruncule*

himenale (Caruncules hymenales). Ostiul se deschide în *vestibulul vaginei (Vestibulum vaginae)* delimitat de labiile mici ale vulvei. *Structura* peretelui vaginal constă în 3 straturi: *adventicea (Tunica adventia)* la exterior; *tunica musculară*, cu fibre circulare și longitudinale și *tunica mucoasă*. *Epiteliul scuamos stratificat* al mucoasei vaginale sub care se află lamina propria, este format din 3 straturi: *superficial*, *intermediar* și *bazal* (vezi fig. 66 A și fig. 67). Sub influențe hormonale epiteliul vaginal suferă modificări ciclice, precum endometrul și mucoasa tubei uterine (vezi pag. 124—128).

Vulva *(Vulva)*, organul genital extern feminin, este situată la nivelul perineului anterior. Ea este formată de: proeminența mediană numită *mons pubis;* de *labiile mari*, *labiile mici* — care delimitează *vestibulul vaginei*, în care, anterior și sub clitoris, se deschide uretra și posterior vagina; de *organele erectile* feminine, reprezentate de *clitoris* și *bulbii vestibulari* situați profund la baza labiilor mari și de *glandele accesorii* ale vulvei.

Glandele accesorii feminine. *Glandele vestibulare mari* (Bartholin), cu lichid de secreție vîscos, sînt situate profund, la baza labilor mari, medial de bulbii vestibulari și lateral de ostiul vaginal. Printr-un canal de excreție de circa 2 cm ele se deschid lateral de himen. Sînt omoloage glandelor bulbo-uretrale masculine. *Glandele vestibulare mici*, cu secreție mucoasă se găsesc pe fața medială a labiilor mici și se deschid la suprafață în vestibulul vaginei.

Glanda mamară *(Glandula mammaria; mamma* = mamela) este o glandă cutanată tubuloalveolară, caracteristică mamiferelor. La bărbat sînt rudimentare. În partea mijlocie a glandei, tegumentul pigmentat brun formează *areola mamară*, în centrul căreia se află mamelonul sau *papila mamară* la suprafața căreia se deschid *canalele lactifere* (clasic canalele galactofore). La nivelul areolei, lipsită de țesut adipos, se găsesc numeroase glande sebacee, numite *glande areolare* (Montgomery). Unele au structură intermediară, între glandele sebacee și sudoripare. În gestație și lactație, glandele areolare cresc mult ca volum, formînd *tuberculi* proeminenți sub tegument (tuberculii Morgani), care împreună cu pigmentația pronunțată a areolei sînt semne de sarcină încă din luna a 2-a de gestație. Produsul lor de secreție contribuie la lubrefierea tegumentului areolei și a papilei mamare în timpul lactației. Țesutul glandular formează 15—20 de *lobi*, care sînt alcătuiți din *lobuli*. În lobuli se găsesc *alveolele* secretorii de la care pleacă mici canale excretorii și care convergent se vor deschide în canalul sau *ductul lactifer (Ductus lactiferi)* al lobului glandular căruia îi aparțin. Ductele lactifere (15—20) converg spre areolă, în apropierea căreia prezintă dilatațiile numite *sinusurile lactifere (Sinus lactiferi)* ce depozitează laptele, după care canalele se deschid la nivelul papilei mamare. La pubertate, în timpul gestației și lactației, glanda mamară suferă influențele hormonilor estrogeni, progesteronei, prolactinei hipofizare și hormonilor placentari. Ocitocina, acționînd asupra *celulelor mioepiteliale* de la nivelul areolelor și din lungul canalelor lactifere, contribuie la eliminarea laptelui. Secreția de ocitocină este stimulată reflex de supt. În a 2-a jumătate a gestației, glanda secretă colostrul *(Colostrum)*, iar în timpul lactației, laptele. După menopauză țesutul glandular se atrofiază.

3.1.3. GAMEȚII *(Gameti)* ȘI GAMETOGENEZA *(Gametogenesis)*

Gameții sau celulele germinale (sexuale), respectiv *ovulul* și *spermia* sau clasic, spermatozoidul, sînt celule produse de glandele sexuale, care, prin fecundație, asigură perpetuarea speciei și transmiterea caracterelor ereditare la urmași.

Din punct de vedere al structurii microscopice, se aseamănă cu celulele somatice, dar prezintă, după cum s-a arătat, o caracteristică esențială prin care se deosebesc de acestea. Ea constă în garnitura cromozomială diferită din nucleul celor două tipuri de celule. În celulele somatice numărul cromozomilor — caracteristic fiecărei specii — este diploid (2N) și reprezintă la om, 46 cromozomi. Garnitura cromozomială a gameților este, din contră, redusă la jumătate sau *haploidă* (N), respectiv 23 cromozomi. Dintre cei 46 cromozomi, 44 poartă numele de *autosomi*, iar 2 sînt *cromozomi sexuali* (gonosomi sau heterocromozomi). Aceștia din urmă sînt XX pentru sexul feminin și XY pentru cel masculin. *Formula cromo-*

zomială a omului este deci: 44 + XX la sexul feminin și 44 + XY la cel masculin. Cei 46 cromozomi formează 23 de perechi, notate de la 1 la 23, care prin asemănările dintre autosomi au fost împărțite în 7 grupe, notate cu litere de la A la G (vezi fig. 70). Cromozomii fiecărei perechi sînt *omologi*, adică identici din punct de vedere morfologic, fiecare pereche cromozomială avînd particularități distincte. Excepție face perechea de cromozomi sexuali masculini XY, care diferă între ei. În totalitate cele 23 perechi de cromozomi, cu particularitățile lor caracteristice, formează ceea ce se numește *cariotipul uman* (vezi fig. 70)

Încărcătura cromozomială haploidă a gameților (N) se exprimă în formula 22 + X și 22 + Y. Reducerea la jumătate a numărului de cromozomi se realizează în cursul *diviziunii de maturație* a gameților, numită *meioză*. Meioza și fecundația sînt două *procese compensatorii*.

3.1.3.1. Meioza *(Meiosis)*

Meioza este tipul de diviziune indirectă *specific* celulelor sexuale. Ea se întîlnește la toate viețuitoarele cu reproducere sexuală, apărînd în mod necesar pe una din treptele de evoluție a gameților. Ea are o semnificație biologică importantă deoarece asigură menținerea constantă a numărului de cromozomi la toate generațiile unei specii. Fără reducerea haploidă a numărului de cromozomi, aceștia ar crește cu cîte doi pentru fiecare generație, ceea ce biologic este o aberație. Meioza constă din două diviziuni succesive, numite și *diviziuni de maturație (Divisiones maturationis)*. Una primară, de tip reducțional (heterotipică) și alta secundară de tip ecuațional (homotipică). Trebuie menționat faptul că în interfaza dinaintea începerii diviziunii reducționale celulele germinale cresc, mărindu-și volumul. De exemplu, spermatocitul primar ajunge la un volum de circa 4—6 ori mai mare decît al spermatogoniei de origine.

3.1.3.1.1. Diviziunea reducțională *(Divisio reductans)*

Diviziunea reducțională are loc în cursul gametogenezei, la trecerea de la ovocitul și spermatocitul primar, la ovocitul și spermatocitul secundar. În comparație cu mitoza obișnuită, ea are o *profază foarte lungă*.

Profaza diviziunii primare (fig. 41) la sexul feminin începe încă în viața intrauterină în luna a 3-a, iar din luna a 6-a ovocitul primar intră în așa-numitul *stadiu de așteptare*, ce corespunde *fazei diplotenă*. Ca durată, acest stadiu din profaza și metafaza diviziunii primare ține pînă la *pubertate*, cînd se va continua: metafaza, anafaza și telofaza diviziunii primare a meiozei. Se consideră că stadiul de așteptare prelungit din evoluția gametului feminin ar favoriza producerea unor malformații congenitale, prin interferența cu factorii teratogeni. În spermatogeneză, spre deosebire de ovogeneză, spermatogoniile încep faza de creștere la *pubertate* cînd, mărite de volum și împinse spre lumenul tubului seminifer prin diviziune mitotică, dau naștere spermatocițiilor primari, care vor intra în diviziunea reducțională a meiozei. La sexul masculin, meioza începe deci odată cu pubertatea. Mai departe, pentru ambele celule sexuale, meioza se continuă după cum urmează:

La începutul profazei, în celulă crește *sinteza de ADN*. Ca urmare, cantitatea de ADN din nucleu se va dubla. Tot în această etapă are loc procesul de duplicare sau **replicarea** ADN-ului, cu apariția, la nivelul cromozomilor, a celor *două cromatide*, foarte apropiate între ele și cu un capăt prins de membrana nucleară (stadiul „în buchet"). În funcție de modificările ce au loc în cromozomi, profaza diviziunii primare a fost subîmpărțită convențional în mai multe faze, principale fiind următoarele:

- **Faza leptotenă** *(Phasis leptotenica)*, în care nucleul se prezintă mai mare de volum deoarece crește cantitatea de carioplasmă (fig. 41). Cromozomii sînt lungi, subțiri și spiralați. Fiecare este format din cîte *două cromatide* care au apărut anterior *(Phasis intermedia* și *Phasis preleptotenica)*, prin replicarea ADN cromozomial. Cromatidele sînt unite la nivelul centromerului. Din cauză că sînt foarte apropiate între ele sînt mai greu observabile la microscop, fapt pentru care prezența lor în acest stadiu a fost mult timp negată. În această fază, capetele cromozomilor, dintre care unul este atașat de membrana nucleară, se detașează de membrană și cromozomii devin liberi în carioplasmă.

• **Faza zigotenă** *(Phasis zygotenica)* se caracterizează prin *conjugarea* sau unirea, punct cu punct, a cromozomilor omologi. Aceştia formează cîte o pereche, unul fiind de origine paternă şi altul, maternă. Contactul între ei se realizează treptat pe toată lungimea cromozomului. Aceasta înseamnă contactul între genele corespunzătoare din cromatidele perechilor de cromozomi omologi.

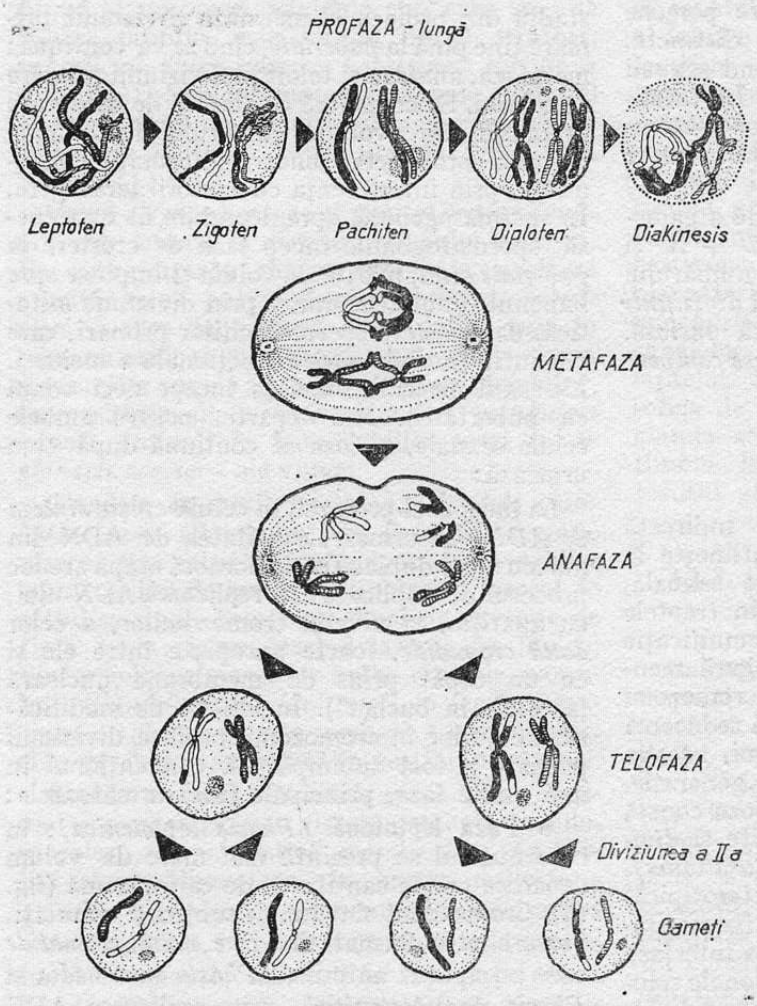


Fig. 41. — Meioza — cu stadiile profazei diviziunii reducţionale (I); diviziunea egală (II) prezentată prescurtat.

• **Faza pachitenă** *(Phasis pachytenica)* prezintă cromozomi împerecheaţi, strîns uniţi şi spiralaţi (fig. 41). Totodată ei au devenit mai scurţi şi îngroşaţi în lungul lor. Cromozomii omologi astfel uniţi unul cu altul au fost numiţi *cromozomi bivalenţi*. Fiecare pereche avînd în această fază cîte patru cromatide, formează un complex numit *tetradă cromozomială*. Numărul tetradelor corespunde numărului *haploid* de cromozomi. Formarea tetradelor este o caracteristică a meiozei prin care aceasta se deosebeşte de mitoza obişnuită. Prin tetrade se pregăteşte, deci, reducerea numărului de cromozomi. La unele specii tetradele se dispun în formă de cruce, la altele în inel. În final, însă, din fiecare din ei 4 membri ai tetradei — după a *doua diviziune* a meiozei — va rezulta cîte un gamet, în total deci 4 gameţi haploizi (fig. 41).

• **Faza diplotenă** *(Phasis diplotenica)* se caracterizează prin tendinţa de separare a cromozomilor omologi din bivalenţă. Lipsa de separare sau *nondisjuncţia* cromozomilor în prima diviziune a meiozei, cît şi în a doua, sînt cauze ale malformaţiilor congenitale cromozomiale (vezi pag. 630 şi 633). Separarea cromozomilor omologi se realizează prin depărtarea una de alta a celor două centromere, fiecare centromer trăgînd după sine cele două cromatide de care este legat (fig. 41). Procesul se realizează greu din cauza chiasmelor (Chiasmata). Chiasmele reprezintă zone de aderenţă a cromatidelor omoloage din cromozomii bivalenţi, apărute încă în pachiten. Ele au fost observate în lungul cromozomilor la microscopul obişnuit de citologul belgian Janssens, în prima decadă a secolului nostru. Frecvenţa chiasmelor pe lungimea cromozomilor bivalenţi este variabilă. Astăzi este cunoscut că chiasmele sînt expresia microscopică a încrucişării sau *schimbului reciproc de gene* între cromatidele omoloage — paternă şi maternă — din cromozomii bivalenţi. Schimbul de material genetic din molecula de ADN a fost numit *crossing-over*. El constă de altfel în ruperea de fragmente genice din cromatidele omoloage şi

reuniunea sau *recombinarea* fiecărui fragment pe cealaltă cromatidă (fig. 42). S-a estimat că la om sînt posibile zeci de milioane de combinări și recombinări genice la un sex și tot atîtea la gametul de sex opus, cu care va fuziona prin fecundație. Acest proces stă la baza *variabilității* indivizilor speciei, în cadrul căreia, cu excepția gemenilor monozigoți (univitelini), nu se pot întîlni doi indivizii identici. Din contră, fiecare individ al speciei rămîne un unicat, cu propria istorie genetică, moștenită prin acest mecanism și ca urmare, cu propria expresie fenotipică (vezi, Noțiuni de tipologie umană, pag. 38).

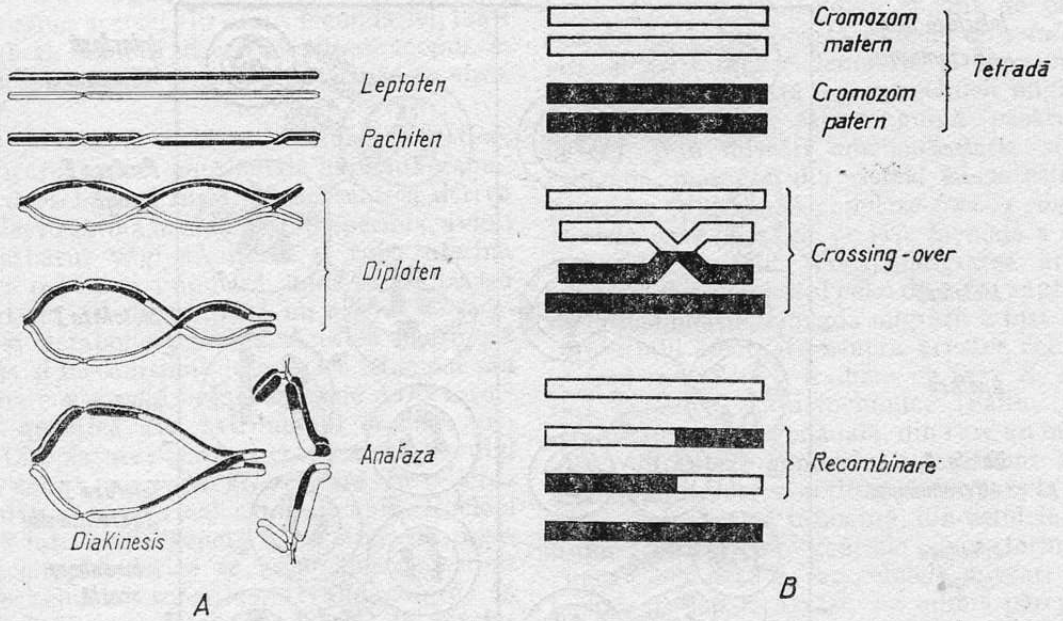


Fig. 42. — Cromozomii bivalenți, chiasmele și schimbarea de material genetic între cromatide în procesul de crossing-over; negru = patern, alb = matern (schematic, după A. Kűhn, 1950). B. Schemă după Czihak, Langer și Ziegler, 1981.

• **Diakinesis** reprezintă ultima etapă a profazei diviziunii primare. Acum separarea cromozomilor omologi din bivalenți se apropie de sfîrșit. Cromozomii mai sînt uniți doar spre capete prin resturi de chiasme, proces numit terminalizarea chiasmelor. Tot în această etapă dispare nucleolul și membrana nucleară. Concomitent în citoplasmă se formează *fusul de diviziune.*

Metafaza diviziunii reducționale se caracterizează prin faptul că centromerul cromozomilor, anterior separați, se prinde pe fibrele fusului de diviziune în *planul ecuatorial* și se inițiază deplasarea lor spre poli. În fiecare cromozom se observă cele *două cromatide* formînd o *diadă.*

Anafaza. În cursul anafazei se produce deplasarea în lungul fusului de diviziune a cromozomilor. Spre fiecare pol s-au deplasat deci un număr *haploid* de cromozomi, adică 23, dintre care unul este cromozomul sexual X sau Y. În urma *crossing-over*-ului din diploten, fiecare cromozom conține material genetic *matern* și *patern.*

Telofaza este etapa în care se termină diviziunea reducțională a meiozei, din care la sexul feminin rezultă un *ovocit secundar* și *primul globul polar,* iar la cel masculin, doi *spermatociți secundari.*

3.1.3.1.2. Diviziunea egală *(Divisio equalis)*

Diviziunea egală sau *diviziunea secundară* a meiozei începe imediat, după o *interfază* foarte scurtă, în care spermatocitul și ovocitul secundar nu mai cresc în volum (fig 43). În plus, în diviziunea egală nu mai are loc replicarea

ADN-ului Ca *durată* ea este mult mai *rapidă* decît diviziunea reducțională Etapele ei sînt aceleași: profază, metafază, anafază și telofază. Dviziunea egală a meiozei se deosebește de *mitoza obișnuită* a celulelor somatice, prin prezența cromatidelor (surori = *diadă*) în cromozomi, încă din timpul diviziunii reducționale a meiozei. În mitoză cromatidele sînt mai recente, deoarece apar în interfaza premergătoare mitozei. În diviziunea secundară a meiozei diferit de cea primară și asemănător cu mitoza obișnuită, are loc *diviziunea centromerelor*. Ca urmare, fiecare din cele două cromatide devine un cromozom, cu deplasare spre polii opuși ai fusului de diviziune. Datorită acestui fapt, pe linia germinală se menține numărul haploid de cromozomi realizat în diviziunea primară. În această diviziune, din ovocitul secundar ia naștere *ovulul* și cel de-*al doilea globul polar*, iar din spermatocitul secundar, două *spermatide*. Fiecare prezintă în nucleu 23 cromozomi, dintre care

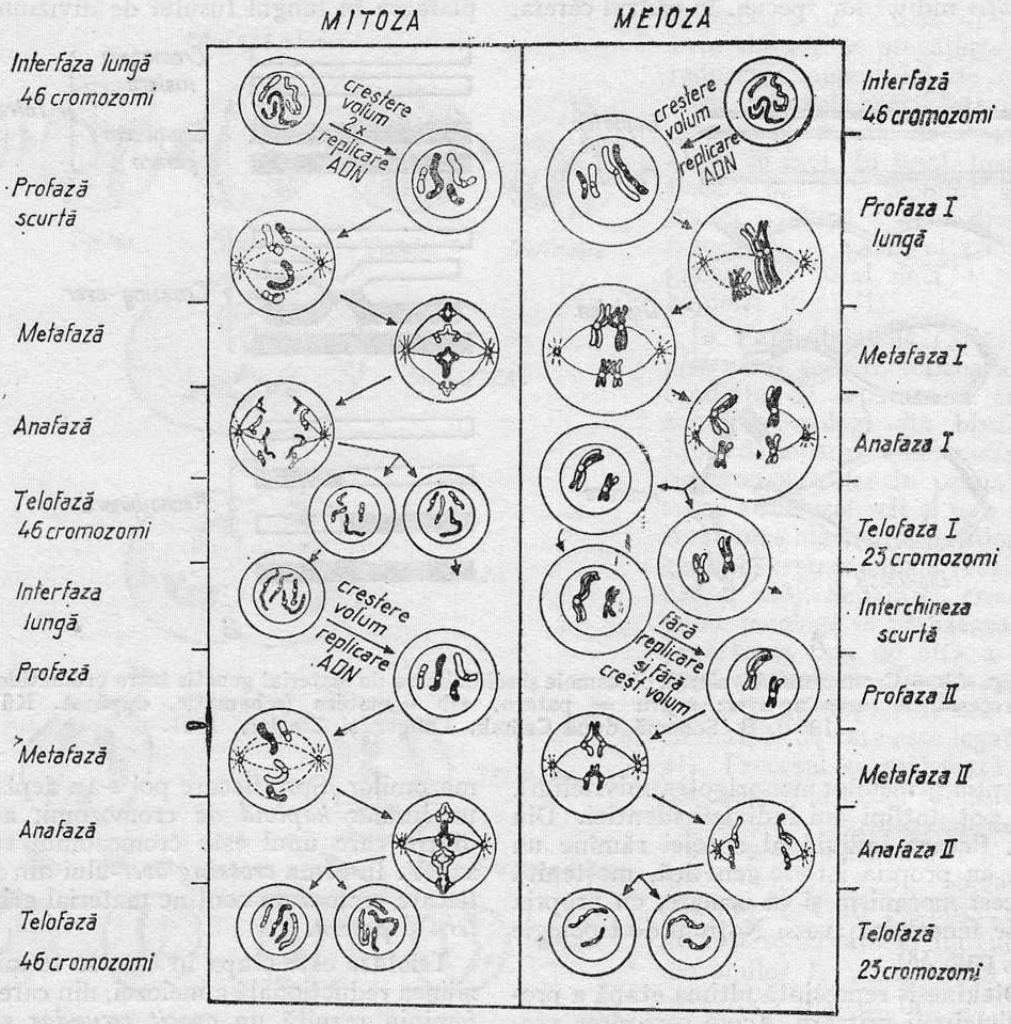


Fig. 43. — Schemă simplificată de comparație a două mitoze succesive cu meioza (după Hamilton, Mossman și colab., 1972) negru = cromozomul patern; alb = cromozomul matern. Diametrul celulei este proporțional cu volumul. La începutul mitozei volumul crește de circa 2 ori, în timp ce în meioză volumul spermatocitului I crește de aproximativ 4 ori.

22 autosomi și cîte un cromozom sexual X sau Y.

Datorită numărului haploid de cromozomi, gameții sînt **celule complementare,** chiar dacă au ajuns în stadiul matur — deci apți de a fecunda. Aceasta deoarece numai prin fuziunea lor în *actul fecundației* sînt capabili de a da naștere unui nou individ și de a asigura astfel perpetuarea speciei. În afara fecundației, luați individual, gameții nu-și îndeplinesc scopul, ei involuează în tractul genital și dispar, în circa 24 ore.

Dar, pe lîngă deosebirea de celulele somatice, prin încărcătura cromozomială haploidă, gameții se deosebesc și între ei. Deosebirea derivă din *rolul* fiecăruia în fecundație. Spermia, avînd de străbătut vagina, uterul și tuba uterină pînă în partea ei ampulară, unde se realizează fecundația, își diferențiază un *aparat de locomoție* și metabolic complex. Acestea îi asigură energia și mecanismul de mișcare. Nucleul său este mare și poartă în molecula de ADN informația genetică sau patrimoniul ereditar patern. Citoplasma spermiei este redusă. Ovulul este o celulă mai *puțin diferențiată.* În vederea fecundației el este cel care așteaptă. Nucleul poartă informația genetică maternă, iar organitele citoplasmatice se aseamănă mai mult cu ale celulelor somatice. Ovulul conține în citoplasmă o cantitate variabilă de vitelus sau deutoplasmă, în funcție de tipul de hrană a oului în primele faze ale dezvoltării. La om, deutoplasma este redusă cantitativ (oligolecit sau izolecit), hrana oului fiind asigurată de timpuriu de organismul matern.

Pentru a deveni apți de fecundație sau *maturi,* gameții străbat un lung și complex proces de dezvoltare numit *gametogeneză (Gametogenesis).* Formarea și maturația gametului feminin se numește *ovogeneză (Ovogenesis),* iar cea a gametului masculin *spermatogeneză (Spermatogenesis).* Astăzi este unanim admis că la originea gameților se află celulele germinale primordiale.

3.1.3.2. Celule germinale primordiale *(Cellulae germinales primordiales)*

În decursul timpului au existat numeroase controverse în legătură cu originea gameților. Inițial s-a crezut că iau naștere, prin diferențiere, din celulele cordoanelor genitale *(Chordae genitales)* ale gonadelor, a căror proveniență este din epiteliul celomic. Studii întreprinse în perioada 1940—1960, de către E. Witschi, N.B. Ewerett, A.T. Hertig, E.C. Adams și alții, confirmă părerea că originea gameților se află în celulele care se diferențiază în peretele *sacului vitelin* (fig. 44) din vecinătatea ductului alantoidian și sînt de origine *endodermală.* Ele poartă numele de *celule germinale primordiale,* denumite și *gonocite embrionare.* Din această regiune celulele migrează, la unele specii, pe cale sanguină (păsări), iar la om, prin mișcări ameboide. Ele străbat rădăcina mezenterului dorsal al intestinului posterior și ajung să populeze *creasta gonadală (Crista gonadalis)* de pe fața medială a mezonefrosului (corpul Wolff). Migrarea are loc între a 3-a și începutul celei de a 5-a săptămîni de la fecundație. Dovada migrării a fost adusă prin studii efectuate asupra acestor celule cu izotopi radioactivi, iradiere cu raze X, cercetări genetice și histochimice (Falin, 1969). Ajunse în creasta gonadală, din care au început să se difrențeze gonadele, s-a afirmat că ele ar îndeplini doar o acțiune *inductoare* la acest nivel. Sub această influență, din celulele epiteliului cordoanelor genitale s-ar forma precurssorii gameților, iar celulele migrate involuează și dispar. Astăzi, s-a admis părerea că ele sînt purtătoarele *mesajului genetic,* influențînd diferențierea gonadei spre unul din cele două sexe și tot din ele descind **ovogoniile** și **spermatogoniile.** La cele de mai sus au fost aduse și dovezi experimentale privind rolul lor inductor în diferențierea gonadelor. S-a extirpat creasta gonadală înainte de a fi populată cu celule germinale primordiale, după care s-a constatat formarea, *de novo,* a unei creste gonadale, cranial de locul unde s-a efectuat extirparea (Starck, 1972). Celulele germinale migrează în noua creastă gonadală devenind și la acest nivel spermatogonii sau ovogonii.

3.1.4. SPERMATOGENEZA *(Spermatogenesis)*

Este procesul de formare și maturare a spermiilor care începe la **pubertate.** Ea se desfășoară în *testicul* și constă dintr-un complex de modificări morfologice prin care celulele

germinale primordiale se transformă în gameți masculini, apți de a fecunda. În linii generale, ea se aseamănă cu ovogeneza. Deosebirea esențială dintre ele ține de morfogeneza caracteristică a spermiei, care în timpul spermiogenezei își diferențiază aparatul specific de locomoție, pe care nu-l posedă ovulul. De menționat că spermatogeneza este inhibată nu numai în ectopia testiculară, ci poate fi alterată de radiațiile ionizante, citostatice și o serie de alți factori patogeni, care sînt cauze de *sterilitate masculină*.

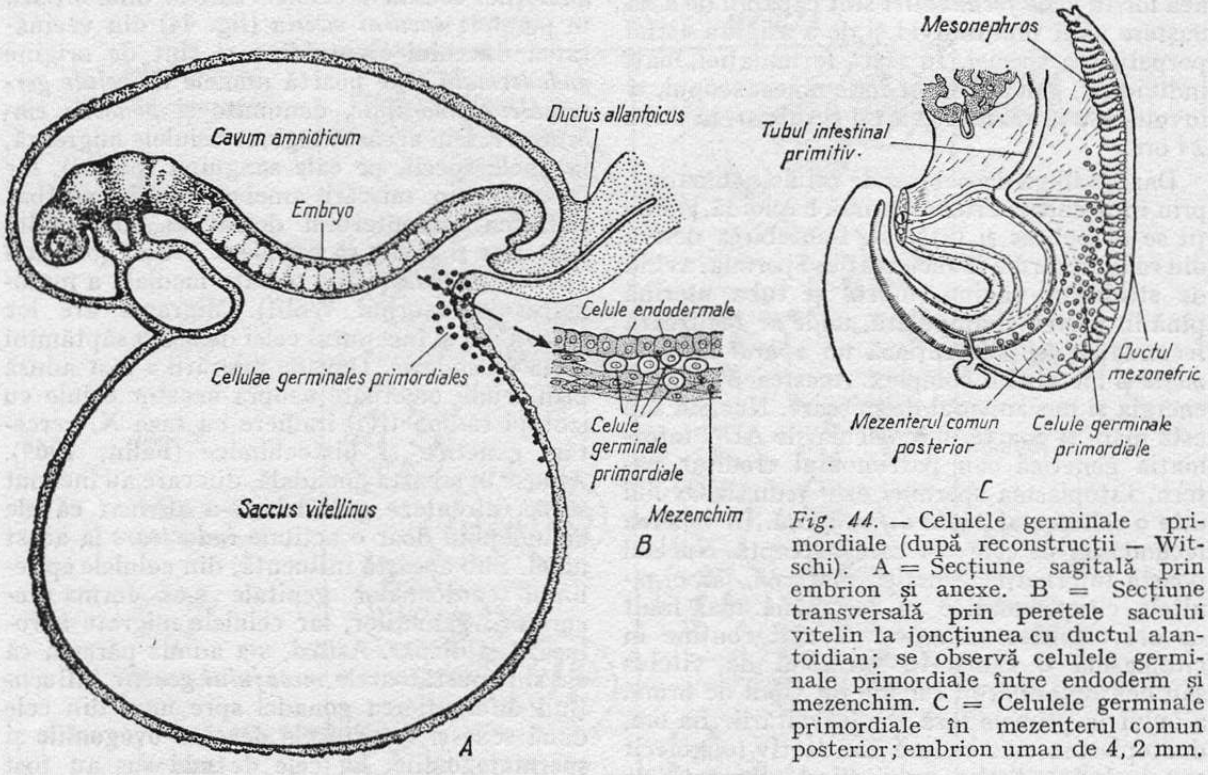


Fig. 44. — Celulele germinale primordiale (după reconstrucții — Witschi). A = Secțiune sagitală prin embrion și anexe. B = Secțiune transversală prin peretele sacului vitelin la joncțiunea cu ductul alantoidian; se observă celulele germinale primordiale între endoderm și mezenchim. C = Celulele germinale primordiale în mezenterul comun posterior; embrion uman de 4, 2 mm.

Spermatogeneza cuprinde două etape mari de evoluție. *Prima etapă* include transformările în linia germinală de la spermatogonie la formarea spermatidei. Cea de-a doua numită *spermiogeneză* constă din transformarea spermatidei în spermie. Alți autori disting spermatogenezei trei etape. Prima constă în transformarea spermatogoniilor în spermatociți primari, numită și *spermatocitoză*. A doua este reprezentată de *meioză*, în care, după diviziunea reducțională se formează spermatocițiii secundari, iar după a doua diviziune (egală), din spermatocițiii secundari iau naștere spermatidele. A treia etapă, numită și *spermiogeneză*, constă, după cum s-a amintit, în transformarea spermatidelor în spermii (vezi fig. 46). În aceste etape, celulele germinale trec printr-o *fază de multiplicare*, alta de *creștere* și ultima de *maturare* (vezi fig. 50).

Evoluția gameților masculini **înainte de pubertate** se realizează concomitent cu *organogeneza testiculului*. În săptămîna a 5-a de la fecundație, celulele germinale primordiale au ajuns, prin migrare, din peretele sacului vitelin în creasta genitală, din care se va forma *gonada masculină*. Aici ele pătrund în *cordoanele genitale* formate din celule provenite din epiteliul celomic. Deși gonada primitivă se află încă în *stadiul indiferent* de dezvoltare, mesajul genetic al sexului, determinat prin fecundație, îl poartă celulele germinale primordiale. Ele induc diferențierea gonadei primitive, care în săptămîna a 7-a iese din stadiul indiferent și va evolua formînd testiculul. Acum, din cordoa-

nele genitale ale părții medulare a gonadei începe diferențierea *tubilor seminiferi (Tubuli seminiferi)* ai testicululuí. Ca aspect, aceștia sînt cordoane celulare pline, foarte puține capătă un mic lumen în luna a 4-a. Din luna a 3-a pînă la naștere ei cresc în lungime și grosime, sub influența coriogonadotropinei placentare. La naștere, sînt lipsiți de lumen și descresc în diametru, acesta fiind de 45—50 microni. De la 4 la 9 ani tubii seminiferi cresc moderat în volum. Între 8 și 10 ani toți tubii capătă lumen, ajung la diametrul de 65—70 microni, iar epiteliul devine pluristratificat. La *pubertate* tubii seminiferi își accelerează creșterea, devin sinuoși, cu peretele îngroșat și diametrul de 150 microni; la adolescent și adult au diametrul între 170 și 260 microni (vezi Organogeneza aparatului genital masculin).

Populația celulară a cordoanelor genitale testiculare este formată din două tipuri de celule. Unele sînt *celule nediferențiate*, care nu se transformă în celule germinale și provin din epiteliul celomic. Ele sînt celule mici, așezate pe membrana bazală în mai multe straturi și cu frecvente *mitoze*. După naștere și mai ales între 9 și 12 ani, din ele se diferențiază *celulele de susținere (Cellulae sustentaculares)*, descrise de Sertoli (1854), care, în testicului matur nu se mai divid. Al doilea tip îl formează *celulele germinale primordiale*, estimate numeric la 2 000 (Witschi, 1957), care, prin diviziuni mitotice vor da naștere spermatogoniilor.

Spermatogoniile *(Spermatogonium)* sînt celule de talie medie, cu nucleul mare, dispuse într-un singur strat pe membrana bazală (fig. 45). În comparație cu celulele de susținere (Sertoli), spermatogoniile își păstrează toată viața proprietatea de a se înmulți. Ele reprezintă capul de serie al *ciclului spermatogenetic (Cyclus spermatogenicus)*, ce se instalează la nivelul tubilor seminiferi ai testicululuí, odată cu **pubertatea.** Prin mitoză, în *faza de multiplicare*, spermatogonia dă naștere la două tipuri de celule ce se deosebesc după aspectul nucleului: spermatogonia de tip A și B, omologate în *Nomina Embryologica*. Ambele au cîte 46 cromozomi în nucleu. *Spermatogonia A (Spermatogonium A)* este celula de origine, sușă, a liniei seminale, cu nucleu mai palid și nucleolul excentric, atașat la membrana nucleară. Unele dintre ele sînt în repaus, iar altele se divid și formează *spermatogonia B (Spermatogonium B)*. Aceasta conține în nucleu granule mai mari de cromatină, iar nucleolul este în poziție centrală. Prin creștere, spermatogoniile B, dau naștere spermatociților primari. *Spermatocitul primar (Spermatocitus primarius)* este celula seminală cea mai mare de la nivelul tubilor seminiferi, situat spre lumenul tubului, în mai multe straturi.

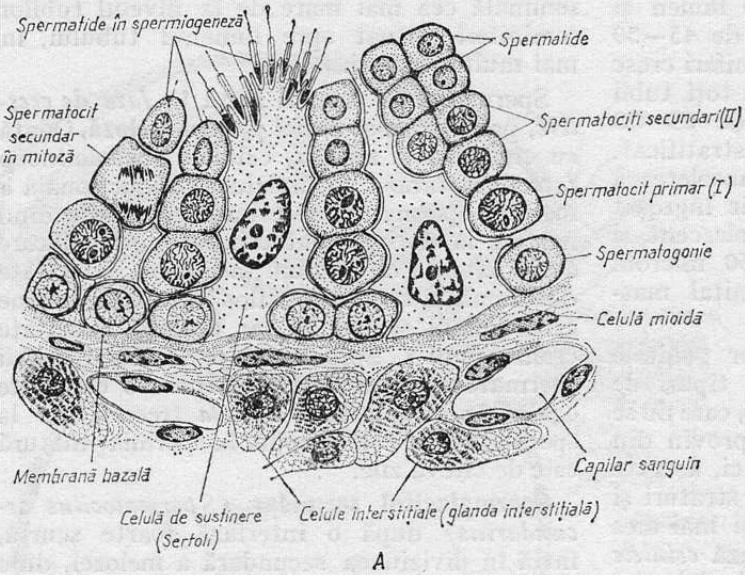
Spermatocițiì primari intră în *faza de creștere*, pregătindu-se astfel pentru **meioză.** Odată cu creșterea și meioza, celulele sexuale încep *faza de maturare*. În diviziunea reducțională a meiozei spermatocitul primar se divide dînd naștere la doi spermatocițì secundari, fiecare avînd cîte 23 cromozomi în nucleu. Jumătate din numărul spermatociților secundari conține cromozomul sexual X, iar cealaltă jumătate cromozomul Y. Spre deosebire de ovocit, ambii spermatocițì secundari moștenesc o cantitate egală de citoplasmă. *Durata* trecerii de la spermatocitul primar pînă la spermia matură este de cîteva zile.

Spermatocitul secundar *(Spermatocitus secundarius)* după o interfază foarte scurtă, intră în diviziunea secundară a meiozei, dînd naștere la două *spermatide* egale ca mărime (fig. 45). Între doi spermatocițì secundari, ca de altfel și între două spermatide alăturate, se formează în cursul dezvoltării lor cîte o *punte intercelulară*. Aceasta ar fi o legătură funcțională prin care se transmit particule, probabil informație sub formă moleculară, de la o celulă la alta (fig. 46).

3.1.4.1. Spermiogeneza
(Spermiogenesis)

Spermiogeneza, ultimul act al maturării gametului masculin, este procesul prin care *spermatida (Spermatidium)* se transformă în *spermie* (fig. 46). Procesul se desfășoară fără diviziune celulară. Nucleul spermatidei se micșorează prin densificarea cromatinei, iar nucleolul dispare. El se dispune excentric și se alungește, formînd capul spermiei. În complexul Golgi apar mici vezicule ce conțin granule intens PAS-pozitive, numite *granule proacrozomale (Granulum proacrosomale)*. Aceste vezicule confluează și formează *vezicula acrozomală (Vesicula acrosomalia)*, mai mare, în

nteriorul căreia, prin fuziunea granulelor, ia naștere *granula acrozomală (Granulum acrosomale)*. Vezicula acrozomală se extinde la nivelul polului anterior al nucleului, ajungînd să coafeze două treimi anterioare ale acestuia. Într-o depresiune a polului anterior al nucleului, formată prin compresiune, se dispune *acrozomul (Acrosoma)*. Totodată, prin pierderea lichidului din vezicula acrozomală, membranele acesteia vor forma învelișul sau căciula *capului spermei (Galea capitis)*, îmbrăcînd două treimi anterioare ale capului. Centriolul proximal al



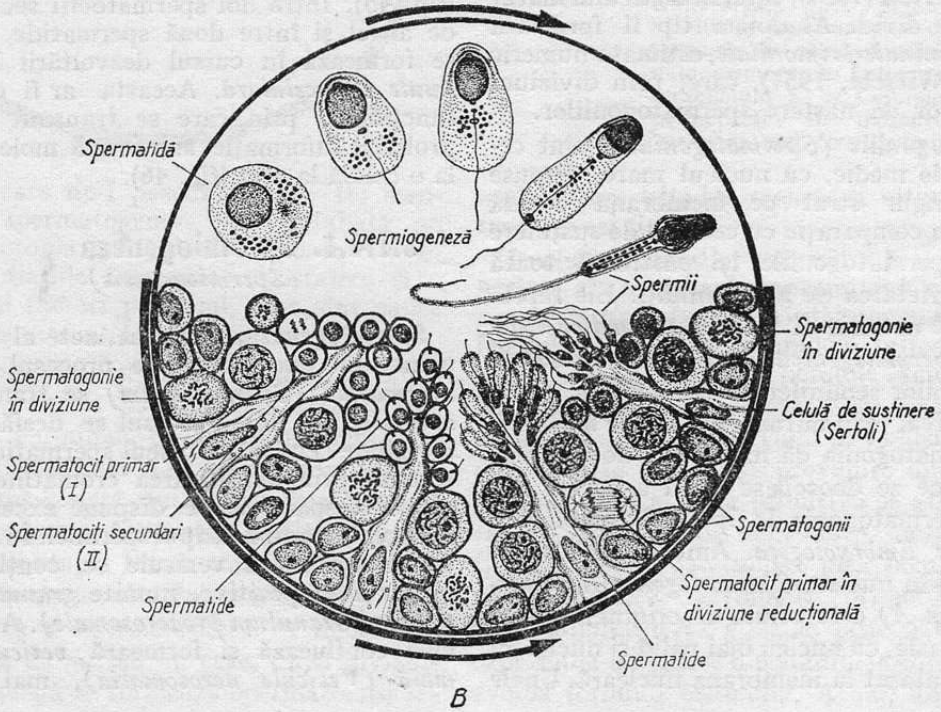


Fig. 45. — Tubul seminifer și spermatogeneza. A = Structura peretelui tubului seminifer. B = Spermatogeneza în peretele tubului seminifer (schematic) — după M. Clara, din Schumacher.

spermatidei se deplasează la polul nucleului, opus acrozomului. În același timp, centriolul distal a dat naștere flagelului *(Flagellum)* sau filamentul axial. Centriolul distal se divide și în partea proximală se deplasează spre centriolul proximal iar cea distală se deplasează

tente la factorii nocivi. Se poate spune că, odată ce spermatidele au luat contactul cu celulele Sertoli, începe procesul caracteristic de morfogeneză celulară, prin care spermatidele se transformă în spermii. Recent s-a arătat că celulele Sertoli, sub influența FSH hipofizar

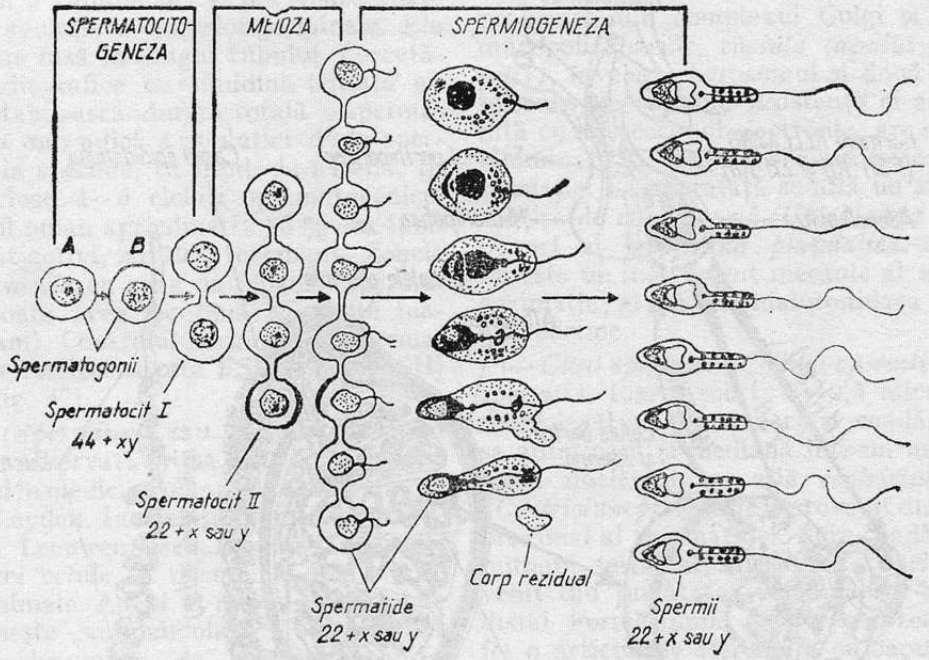


Fig. 46. — Etapele spermatogenezei.

spre polul opus, formînd în jurul filamentului axial *inelul distal (Anulus distalis)*. Între cele două jumătăți ale centriolului distal se formează *piesa intermediară (Pars media)*, numită clasic și corpul spermiei. La acest nivel mitocondriile se dispun în spirală (guleraș) în jurul filamentului axial, formînd *vagina mitocondrialis*. Distal se află *flagelul (Flagellum)* sau *coada spermiei*. În tot acest interval citoplasma și membrana plasmatică a spermatidei s-au alungit și s-au așezat într-un strat subțire la suprafața părților componente ale spermei. Materialul nefolosit din citoplasmă, cu mitocondrii, rămășițe ale complexului Golgi, este eliminat în lumenul tubului seminifer sub formă de *corpi reziduali* (fig. 46), și metabolizat de celulele de susținere (Sertoli). Aceste celule au rol de suport și nutritiv pentru celulele germinale și sînt foarte rezis-

(fig. 47), sintetizează o proteină specifică de legare a androgenilor — ABP *(androgen binding protein)*, precum și o globulină — SHBG *(sex hormon binding globulin)*. ABP leagă testosteronul, iar SHBG dehidrotestosteronul, forma cea mai activă a testosteronului și îi transportă la celulele sexuale pe cale de maturare. La nivelul acestora, hormonii acționează asupra receptorilor nucleari, influențînd activ metabolismul celulelor germinale, în plin proces de maturare. De asemenea, se afirmă că celulele de susținere sintetizează o substanță de natură glicoproteică, cu greutatea moleculară de 10000 —30 000 daltoni, numită *inhibină*. Prin *feedback* pe cale sanguină inhibina scade secreția în exces de FSH în adenohipofiză, hormon gonadotrop, care stimulează spermatogeneza și activitatea celulelor Sertoli (fig. 47). Totodată, celulele Sertoli secretă factorul de inhibiție a dezvoltării canalelor paramezonefrice (Muller)

la fătul uman de sex masculin *(Müllerian inhibitory factor = MIF)*, canale care la sexul feminin dau naștere tubelor uterine și uterului. Aceleași celule ar secreta și estradiol, hormonul sexual feminizant. Celulele Sertoli constituie un important element al *barierei sînge-*

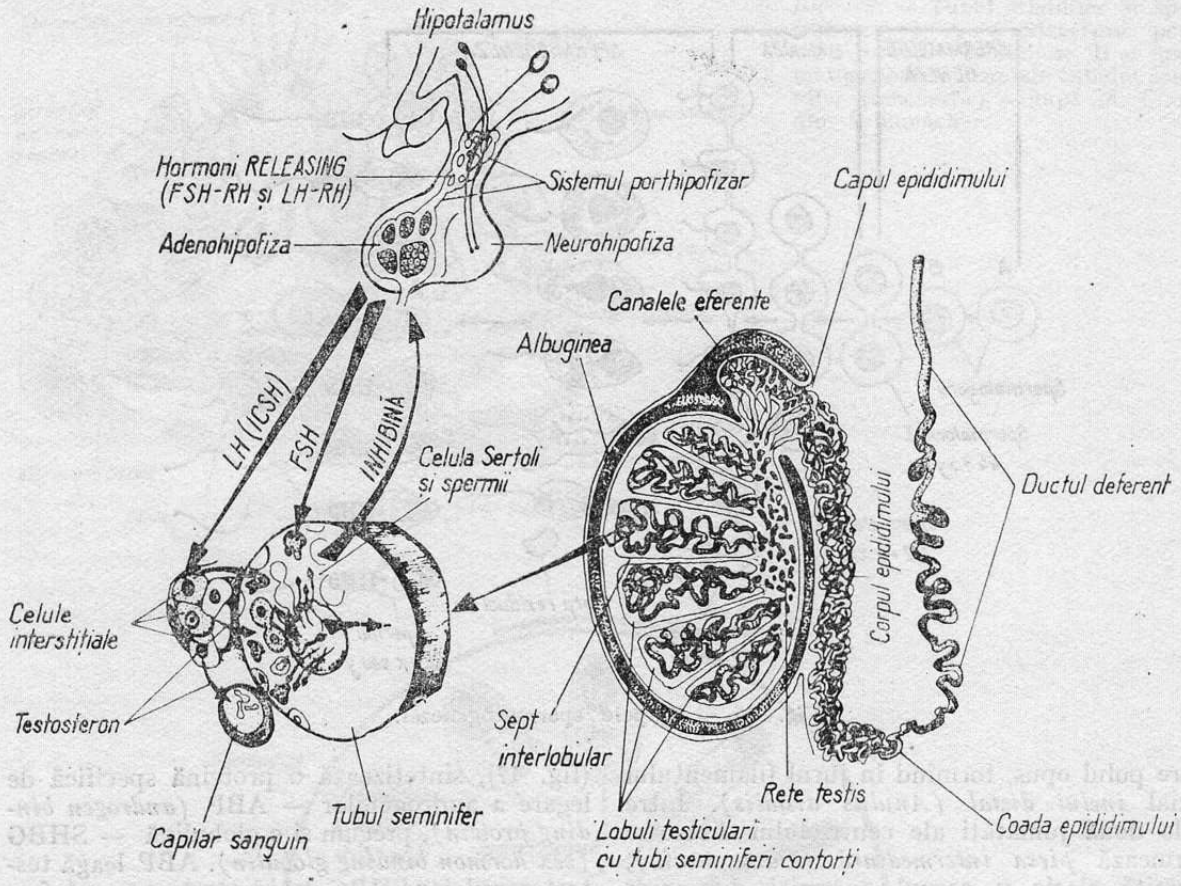


Fig. 47. — Reglarea spermatogenezei.

testicul. În peretele tubilor seminiferi nu există vase sanguine, capilarele fiind situate în afara membranei bazale a tubilor (fig. 45 A). Bariera o formează în special complexele joncționale dintre celulele Sertoli. Ea împiedică trecerea substanțelor dinspre lumenul tubului spre exterior și totodată nu permite contactul dintre proteinele plasmatice și antigenii străini pe care îi conțin celulele germinale haploide, situate în compartimentul intern al tubului seminifer. Împiedică, deci, răspunsul imun. Celulele de susținere sînt mult mai reduse la număr față de cele germinale. La polul dinspre lumenul tubului, ele prezintă prelungiri și invaginații în care pătrunde capul spermatidelor. Astfel se realizează contactul strîns cu spermatidele pe cale de transformare și cu spermiile nou formate, fapt ce reflectă relația metabolică dintre ele. Această relație se sprijină și pe structura citoplasmei lor, bogată în organite (mitocondrii, ribozomi, reticul endoplasmatic, lizozomi etc.) și echipată cu sisteme enzimatice corespunzătoare. Au rolul de a fagocita corpii reziduali și chiar celule germinale involute. De asemenea, li s-au atribuit funcții contractile și de secreție a unor hormoni steroizi, aceasta din urmă nefiind deplin confirmată. Spermiile, în stadiul matur, își pierd contactul cu celula de susținere, care se retractă spre membrana bazală. Astfel, eliberate, spermiile ajung în lumenul tubului seminifer, dar, deși sînt mature din punct de vedere morfologic,

nu au încă motilitate proprie. Ele își capătă parțial motilitatea la nivelul cozii epididimului, iar total, după contactul cu lichidul prostatic și seminal.

Activitatea spermatogenică a tubului seminifer este dinamică și ciclică. Pe o secțiune transversală a tubului nu se pot vedea toate stadiile de evoluție a celulelor germinale. Ele pot fi văzute însă în lungul tubului. Cercetările autoradiografice cu timidină tritiată au reușit să stabilească durata totală a spermatogenezei la om, adică a evoluției de la spermatogonie la spermie, ca fiind de 64 zile. În ea sînt incluse 4—6 cicluri spermatogenice. În testiculul uman aproximativ 80 % din tubii seminali sînt activi, iar 20 % în repaus. Zonele active alternează cu zone de repaus. Spermatogeneza poate avea loc pînă la vîrste înaintate (70 ani). Controlul hormonal al spermatogenezei se realizează prin FSH și LH(ICSH) hipofizar (fig. 47).

Spermia *(Spermium)* sau gametul masculin matur a fost observată prima dată la microscop de studentul în medicină olandez Johann Hamm (1677) din Leyden. În același an, maestrul său, Anton van Leeuwenhoeck, convins de existența acestei celule, o descrie la mai multe specii de animale. Adept al teoriei preformiste el o denumește „animalicula". I s-a mai dat la început denumirea de „spermatozoon = spermatozoid, deoarece J. Hamm, considera că ar fi un parazit al aparatului genital masculin. În nomenclatura internațională s-a adoptat termenul de *spermium* = spermie, pe care-l considerăm adecvat. În virtutea obișnuinței, frecvent se folosește însă și termenul de *spermatozoid*. În structura sa chimică spermia conține în nucleu ADN și deloc sau în cantitate foarte redusă ARN. Se susține că ARN-ul ar fi sintetizat de celulele înconjurătoare și absorbit de gameți. Din proteine, unele sînt conjugate cu ADN-ul, iar altele formează complexe lipoproteice și de keratoproteine. Hidrații de carbon sînt în cantitate redusă, fiind luați din lichidul spermatic.

● **Structura spermiei.** Spermiile sînt formate din: cap, gît și coadă (fig. 48). La om au lungimea de 50—70 microni. Ca formă se aseamănă cu flagelatele.

— *Capul spermiei (Caput spermii)* este de formă eliptică sau elicoidal — văzut din profil —, cu polul anterior ascuțit și lung de 4,5 — 5,5, microni. Este format, aproape în exclusivitate, de nucleul celulei, cu cromatină densă și prezintă la polul anterior *acrozomul (Acrosoma)* sau perforatorul. El conține hialuronidază, o enzimă ce favorizează pătrunderea în ovul în timpul fecundației. O membrană, provenită din complexul Golgi și bogată în mucopolizaharide, *căciula capului (Galea capitis)*, învelește acrozomul și două treimi anterioare ale capului. Existența ei a fost dovedită cu microscopul electronic: are o structură bilaminată și conține enzime necesare în fecundație. La suprafață se află un strat foarte subțire de *citoplasmă (Cytoplasma pericephalicum)* și *membrana plasmatică*. Acrozomul nu este un instrument mecanic al spermiei, ci enzimatic; el conține hialuronidaza și probabil alte enzime.

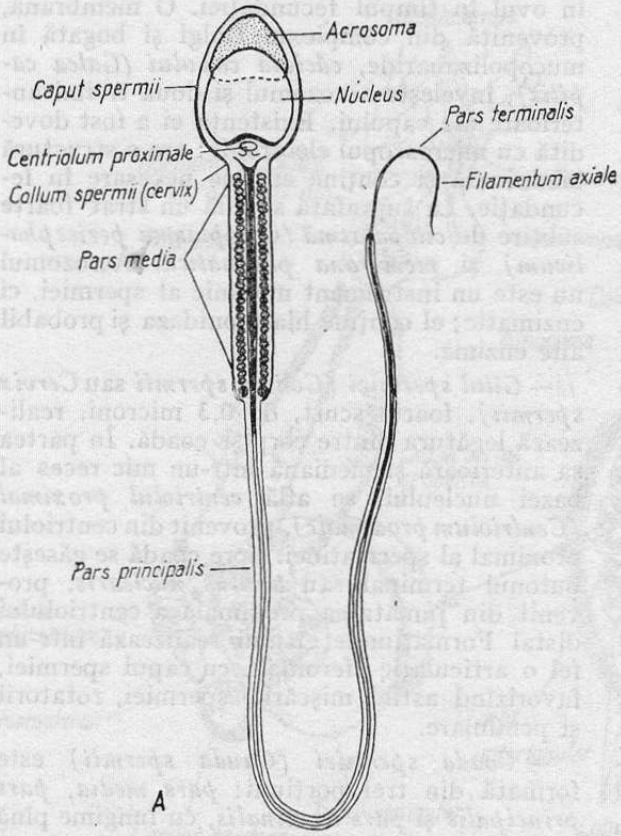
— *Gîtul spermiei (Collum spermii* sau *Cervix spermii)*, foarte scurt, de 0,3 microni, realizează legătura dintre corp și coadă. În partea sa anterioară și mediană într-un mic reces al bazei nucleului, se află *centriolul proximal (Centriolum proximale)*, provenit din centriolul proximal al spermatidei. Spre coadă se găsește butonul terminal sau *anulus nuclearis*, provenit din jumătatea proximală a centriolului distal Formațiunile gîtului realizează într-un fel o articulație sferoidală cu capul spermiei, favorizînd astfel mișcările spermiei, rotatorii și pendulare.

— *Coada spermiei (Cauda spermii)* este formată din trei porțiuni: *pars media, pars principalis* și *pars terminalis*, cu lungime pînă la 55 microni (fig. 48).

Pars media, numită inițial și *piesa intermediară* sau *corpul spermiei*, cu diametrul de 1 micron și lungimea de 7 microni, ține de la *anulus nuclearis*, pînă la un alt corpuscul numit *anulus distalis*. Acesta se formează din jumătatea distală a *centriolului distal (Centriolum distale)* al spermatidei. Pars media este străbătută în lung de *filamentul axial*, format din două microfibrile situate central și din cîte 9 microfibrile, tot duble, dispuse în jurul primelor, în mod simetric. O *teacă mitocondrială (Vagina mitochondrialis)* este dispusă în spirală în jurul filamentului axial. Mitocondriile produc energia necesară mișcărilor spermiei. Aceeași semnificație o are și cantitatea crescută

de glicogen din citoplasma acestei porțiuni a spermiei.

Pars principalis este segmentul cel mai lung al spermiei, care începe la nivelul corpusculului distal *(Anulus distalis)*. Este formată din filamentul axial cu sistemele de microfibrile de-



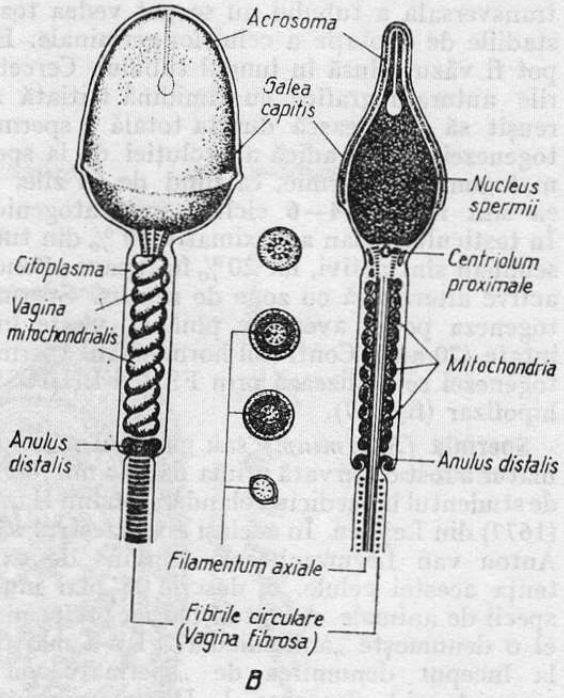


Fig. 48. — Structura spermiei (A, B). (B — din Schumacher).

scrise mai sus, în a căror compoziție intră și *miozina*, cu rol contractil. La suprafață se află stratul subțire de citoplasmă și membrana plasmatică.

Pars terminalis este formată din *filamentul axial* cu structură tipică de flagel, contribuind împreună cu *pars principalis* la producerea mișcărilor pendulare ale spermiei. Există și părerea că flagelul nu ar avea un rol prea mare în deplasarea spermiei prin uter spre tuba uterină, ci, mai ales, în disocierea celulelor coronei radiata în timpul fecundației.

● **Biologia spermiei.** Spre deosebire de gametul feminin, care se formează în ciclul lunar, la bărbat, spermiile se produc continuu. La alte animale iau naștere în perioadele de rut. Spermiile de bărbat nu se află în număr mare, libere, în tubii seminiferi. Se consideră că printr-un flux continuu de lichid secretat de tubii seminali sînt transportate și împinse —, probabil și datorită pulsațiilor arteriale din testiculul cuprins în albuginee —, către *rete testis* și prin *canalele eferente* ale testiculului, în *epididim*. Acesta are rolul de rezervor. Cînd au ajuns la coada epididimului, spermiile și-au căpătat puterea de a fecunda. Deci, epididimul are și rol în maturare, nefiind un simplu rezervor. De menționat însă că, în epididim motilitatea proprie a spermiilor este inhibată de pH-ul lichidului epididimar, care constant este ușor acid, de 6,48 — 6,61. În epididim, dacă spermiile nu sînt expulzate prin ejaculat, regresează și sînt absorbite în ductul epididimar.

Forma și structura spermiei reflectă funcțiile gametului masculin matur, în vederea fecundației. Spermia prezintă un mare grad de motilitate, proprietate prin care se deosebește de toate celulele corpului uman. În cea mai mare

parte a căii spermatice ea se deplasează pasiv, economisind energie. În contact cu secreția prostatei și glandelor seminale însă, cu pH alcalin, își capătă motilitatea totală. În mecanismul mișcărilor, spermia acționează ca o pîrghie de gradul I. Capul formează brațul rezistenței; rezistența fiind lichidul în care se află. La unirea capului cu *pars media* (gît) se află punctul de sprijin, iar brațul forței este reprezentat de *pars media*. Mișcările pendulare ale cozii, determină mișcările de lateralitate ale capului la joncțiunea cap-gît. Capul, fiind însă helicoidal, nu se poate deplasa lateral. Ca urmare, mișcările pendulare ale părții distale ale spermiei se transformă în mișcări rotatorii (Gr. T. Popa, V.D. Mîrza). În progresiunea liniară, spermia execută deci mișcări în spirală, rotatorii în jurul axului său longitudinal și pendulare. Probabil, acest tip de mișcare determină în mare parte asimetriile capului spermiei. Deplasarea spermiilor se face și contra curent, prezentînd astfel o *reotaxie pozitivă*. La o viteză a curentului mai mică de 25 microni pe secundă, deplasarea contra curent este de 3—20 microni pe secundă. La 25 microni viteza curentului, spermia își menține poziția. La bărbații sterili, mișcările sînt dezordonate, circulare sau oscilatorii. Energia necesară mișcării se produce în *pars media* în care se află mitocondriile și unde este înmagazinată o mare cantitate de glicogen. Ea se realizează prin glicoliză anaerobă. În sistemul glicolitic Embden-Meyerhof, fructoza produsă de glandele seminale este degradată în acid lactic, iar în mitocondrii, prin ciclul Krebs, sînt oxidați lactații și piruvații pînă la CO_2 și H_2O. În lipsa glucidelor (fructozei), energia necesară se produce prin oxidarea fosfolipidelor endogene din mitocondriile spermiei.

Viteza de deplasare este în medie de 2—3,3 mm pe minut. Într-o oră poate străbate aproximativ 18 cm, ceea ce corespunde lungimii uterului și tubei uterine. Această distanță este străbătută prin mișcări proprii la care se adaugă și o forță de aspirație a uterului și tubei uterine (M. Clara), cît și diferenței de presiune intraabdominală. Spermiile ar prezenta și un *chemotactism pozitiv* față de substanțele secretate de mucoasa tractului genital feminin și de ovul. Datorită acestei proprietăți, uneori poate trece prin ostiul abdominal al tubei uterine, în cavitatea peritoneală, unde poate fecunda (sarcini ectopice abdominale), sau de regulă, spermiile ajunse aici sînt fagocitate de leucocite. Gradul de motilitate al spermiei este dependent de temperatura mediului, concentrația ionilor și mai ales de pH-ul lichidului în care se află.

Durata de viață a spermiilor este direct proporțională cu pH-ul mediului în care se găsesc. Sperma *(Semen)* proaspătă (ejaculatul) are un pH ușor alcalin 7,3—7,6. Reacția ușor acidă, pH 6,5 a secreției prostatice este neutralizată de secreția glandelor seminale cu pH 7,3—7,6 fapt care favorizează dobîndirea la acest nivel, a motilității totale a spermiilor. În vagină, datorită reacției acide a secreției, spermiile trăiesc aproximativ 50—60 minute; în colul uterin, unde reacția este alcalină, pot trăi 48 ore; în cavitatea uterină, 10—20 ore și ceva mai mult în tuba uterină. S-a constatat că după 48 de ore, în tuba uterină spermiile nu mai prezintă mișcări. La liliac durata de viață este de cîteva luni; însămînțarea are loc toamna, iar fecundația primăvara. Viabilitatea spermiei depinde și de conținutul în fructoză al spermei secretată de glandele seminale sub influența hormonilor androgeni. Lipsa fructozei ar fi, teoretic, un factor de sterilitate la bărbați. Pe lîngă fructoza din glandele seminale, secreția prostatică asigură spermei aportul de fosfataze acide, fibrinogenază, fibrinolizină, prostaglandine și cantități mici de hialuronidază. Între numărul spermiilor și cantitatea de hialuronidază a lichidului spermatic există un oarecare paralelism. În *oligospermie* cantitatea de hialuronidază este scăzută și lipsește în *azoospermie* și *aspermie*.

Puterea de fecundație în tractul genital feminin este estimată, normal, la cel mult 30 de ore.

3.1.4.2. Sperma *(Semen)* sau ejaculatul

Sperma sau *ejaculatul*, produsul de excreție al organelor genitale masculine, conține într-un volum de circa 3 ml, emis într-o ejaculare normală, aproximativ 170—300 milioane spermii. Numărul normal de spermii este apreciat la 60—120 milioane/ml. Sub 50 milioane/ml sînt

cazurile de oligospermie. Din acest număr 20% sînt spermii anormale: imature, fără cap, cu capul mai mare de 10 microni sau mai mic de 2 microni, gemelare, lipsa părții mijlocii sau cozii etc. (fig. 49). În unele boli cronice sau intoxicații cronice cu alcool, 60% din numărul spermiilor din ejaculat sînt anormale. La formarea ejaculatului participă succesiv: lichidul prostatic, după care urmează secrețiile din testicul, epididim, canalul deferent și, în final, lichidul secretat de veziculele seminale. *Lichidul prostatic*, cu pH 6,5 este bogat în enzime proteolitice, în special fosfatază acidă. El mai conține: zinc, acid citric și fibrinolizine, acestea din urmă avînd rol important în lichefierea spermei. Fosfataza acidă și acidul citric constituie criterii de apreciere a funcției prostatei. Prostata și veziculele seminale sintetizează, de asemenea, prostaglandine, care sînt foarte concentrate în ejaculat. Funcțional, prostaglandinele intervin în reglarea activității musculaturii netede în timpul migrării spermiilor, nu numai în lungul căii spermatice, ci și în lungul tractului genital feminin, influențînd chiar procesele de implantare a oului în endometru, în ziua a 5-a — a 6-a de la fecundație. *Lichidul seminal*, pe lîngă prostaglandine, conține și alte enzime și îndeosebi este bogat în fructoză, aceasta constituind un important substrat energetic pentru motilitatea spermiilor.

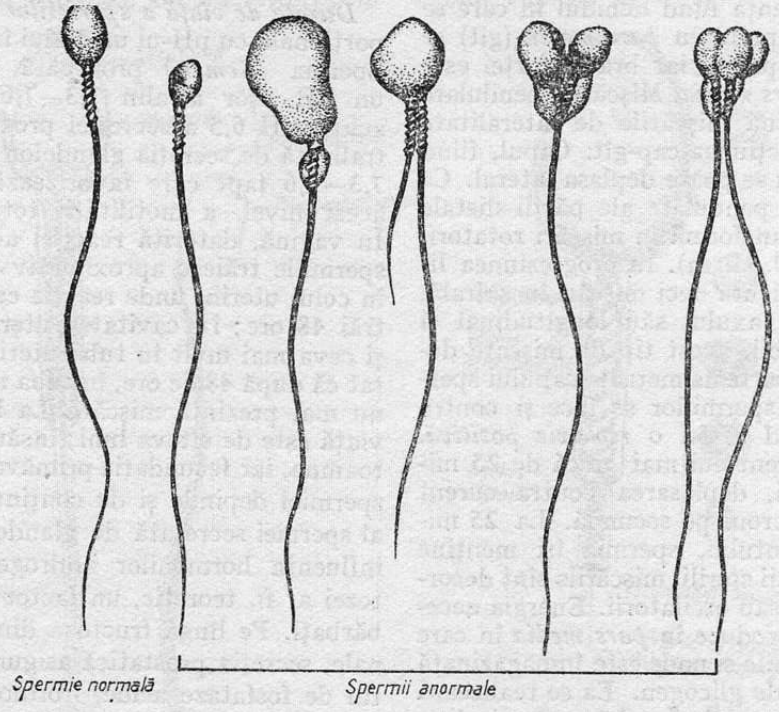


Fig. 49. — Spermie normală și spermii anormale (Schumacher).

3.1.5. OVOGENEZA *(Ovogenesis)*

Ovogeneza, procesul de formare și maturare a gametului feminin, are loc la nivelul ovarului și începe încă în fazele timpurii ale dezvoltării intrauterine. În general, ea se aseamănă cu spermatogeneza, celulele germinale feminine trecînd și ele prin fazele de *multiplicare*, *creștere* și *maturare* (fig. 50). Aceste celule provin din *celulele germinale primordiale*, diferențiate în peretele sacului vitelin, care, prin migrare în săptămînile 3—5, ajung în creasta genitală, din care se formează gonada feminină (fig. 44). Ovarul începe să se diferențieze din gonada primitivă mai tîrziu decît testiculul, în săptămîna a 8-a. El rămîne, deci, în stadiul indiferent cu o săptămînă mai mult decît gonada masculină. Prin proliferarea epiteliului celomic de la suprafața crestei gonadale, iau naș-

tere *cordoanele gonadale (Chordae gonadales)*, care pătrund adînc în mezenchimul subiacent. În aceste cordoane sînt încorporate celulele germinale primordiale. Dacă aceste cordoane au formă închisă, ca la cîine, ele se numesc cordoanele Pflüger. Deosebit de testicul, cormai multor celule germinale primordiale, formînd astfel *foliculii corticali primari (Folliculi corticales primarii)*. Spre deosebire de testicul, unde cordoanele genitale din medulară formează ulterior tubii seminiferi, cordoanele gonadale din medulara ovarului, care schi-

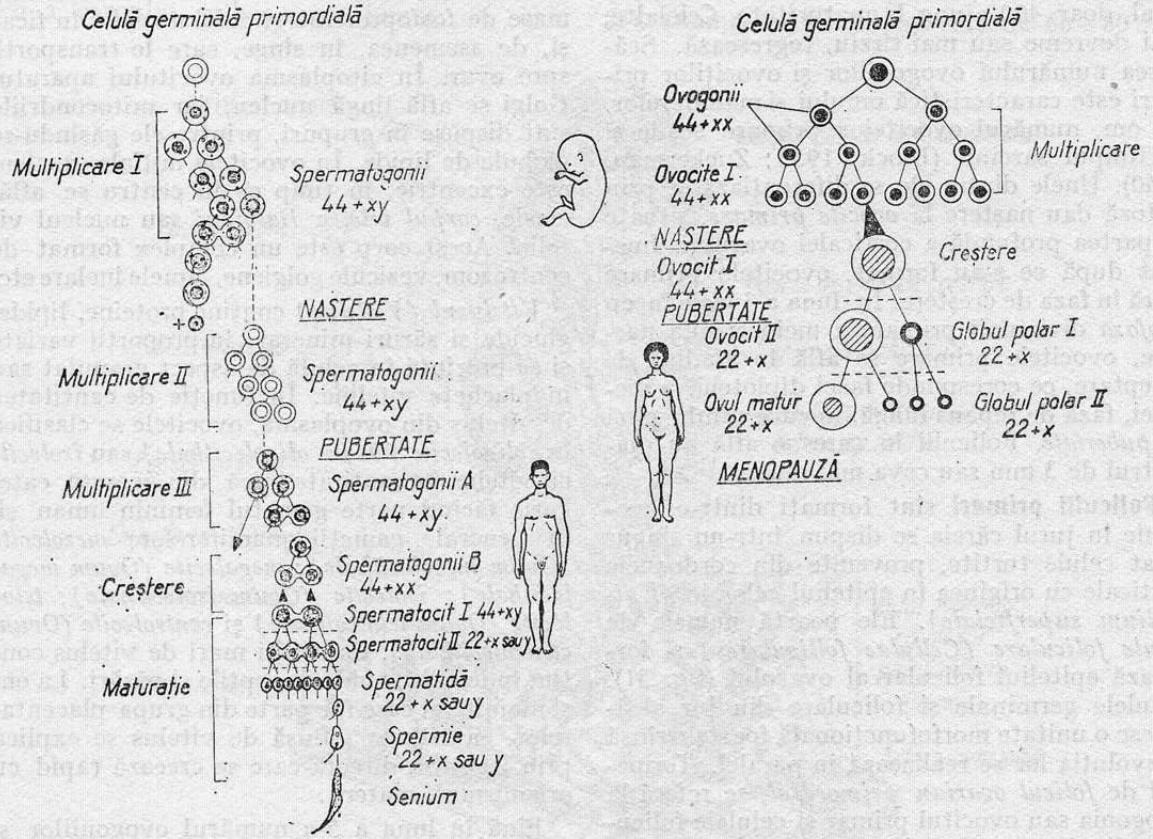


Fig. 50. — Comparație între spermatogeneză și ovogeneză — schemă (din Starck, după Holsten și Wartenberg, 1970).

doanele gonadale se fragmentează formînd *foliculii primordiali (Folliculi primordiales)*, *medulari (Folliculi medullares)* și *corticali (Folliculi corticales)*. Ulterior, cordoanele gonadale din partea medulară *(Chordae medullares)* și foliculii medulari degenerează și dispar, locul lor fiind luat de țesutul mezenchimal. Concomitent însă, începe proliferarea epiteliului celomic de la suprafață, formînd o nouă generație de cordoane în zona corticală a ovarului. Ele se numesc *cordoane corticale (Chordae corticales)*. Acestea se fragmentează în grămezi de celule dispuse în jurul uneia sau

țează așa-numita „rete ovarii", mai exact „rete ovarianum", dispar. La nivelul ovarului se dezvoltă însă *cordoanele corticale secundare* sau cea de-*a doua generație*, care, cu mezenchimul din jur, formează corticala ovarului (fig. 51). Din fragmentarea acestora au luat naștere *foliculii corticali primari* (vezi „Organogeneza aparatului genital"). Concomitent cu formarea foliculilor primari ai corticalei celulele germinale primordiale de la nivelul lor devin, prin diferențiere, *ovogonii*.

Ovogonia *(Ovogonium)* este o celulă rotundă, de 10—16 microni, cu nucleul excentric și nu-

cleoli mari. În prima etapă ovogoniile se multiplică intens. În timpul diviziunii între ovogonii se produc *punți intercelulare* (Stegner, 1967), precum la spermatide și spermatociți. La om, în viața intrauterină, se formează 4—500 000 de ovogonii. După naștere nu se mai formează altele (Starck, 1972). Dintre ele, în final, doar 400 ajung la maturitate. Celelalte, mai devreme sau mai tîrziu, regresează. Scăderea numărului ovogoniilor și ovociților primari este caracteristică omului și mamiferelor. La om, numărul ovocitelor primare scade și în timpul sarcinii (Block, 1953; Zuckerman, 1960). Unele dintre ele se diferențiază și prin mitoză dau naștere la *ovocite primare*, situate în partea profundă a corticalei ovarului. Imediat după ce s-au format, ovocitele primare intră în faza de creștere. În luna a 3-a ele încep *profaza* diviziunii primare a meiozei. La naștere, ovocitele primare se află în stadiul de așteptare, ce corespunde fazei diplotenă a meiozei, fază de repaus lungă, în care rămîn pînă la *pubertate*. Foliculii în care se află au diametrul de 3 mm sau ceva mai mult.

Foliculii primari sînt formați dintr-o ovogonie în jurul căreia se dispun într-un singur strat celule turtite, provenite din cordoanele corticale cu originea în epiteliul celomic *(Epithelium superficiale)*. Ele poartă numele de *celule foliculare (Cellulae folliculares)* și formează epiteliul folicular al ovarului (fig. 51). Celulele germinale și foliculare din jur alcătuiesc o unitate morfofuncțională foarte strînsă și evoluția lor se realizează în paralel. Termenul de *folicul ovarian primordial*, se referă la ovogonia sau ovocitul primar și celulele foliculare din jur, turtite și așezate într-un singur strat, din fazele timpurii ale dezvoltării. De menționat că în ovarul fetal, în medulara ovarului se află foliculi primari și secundari (veziculoși), iar la naștere și în primele luni după naștere se observă foliculi secundari și, obișnuit, foliculi atretici (Hamilton, 1978).

Ovocitul primar *(Ovocytus primarius)* are mărimea de 30—40 microni. În perioada sa de creștere, se mărește ca dimensiuni nucleul și citoplasma. În citoplasmă se desfășoară o sinteză crescută de substanțe nutritive, ce formează vitelusul (deuteroplasma). Activitatea celulară intensă se reflectă în creșterea de volum a nucleului, în care nucleolul, bogat în ARN, apare intens bazofil. Totodată, devine mult mai bazofilă și citoplasma, semn al cantității crescute de ARN citoplasmatic și deci al sintezei de proteine. În activitatea de sinteză, ovocitul este ajutat de celulele foliculare din jur, cu care este într-o *simbioză* pronunțată, cît și de alte organe. Astfel, în faza de creștere a ovocitului s-a constatat o concentrație mai mare de fosfoproteine și acizi nucleici în ficat și, de asemenea, în sînge, care le transportă spre ovar. În citoplasma ovocitului aparatul Golgi se află lîngă nucleu, iar mitocondriile sînt dispuse în grupuri, printre ele găsindu-se globule de lipide. În ovocitele inițiale, nucleul este excentric, în timp ce în centru se află, clasic, *corpul vitelin Balbiani* sau nucleul vitelin. Acest corp este un complex format de centrozom, vezicule golgiene, lamele inelare etc.

Vitelusul (Vittelus) conține proteine, lipide, glucide și săruri minerale în proporții variate și se prezintă în celulă de aspect granulat sau în plachete viteline. În funcție de cantitatea de vitelus din ovoplasmă, ovocitele se clasifică în: *oligolecite (Ovum oligolecithale)* sau *izolecite* cu vitelus în cantitate mică, din această categorie făcînd parte gametul feminin uman și, în general, gameții mamiferelor; *mezolecite (Ovum mesolecithale); megalecite (Ovum megalecithale); izolecite (Ovum izolecithale); telolecite (Ovum telolecithale)* și *centrolecite (Ovum centrolecithale)*. Cantități mari de vitelus conțin, îndeosebi, ouăle de reptile și păsări. La om și mamifere, care fac parte din grupa placentarelor, cantitatea redusă de vitelus se explică prin legătura directă care se creează rapid cu organismul matern.

Pînă în luna a 5-a numărul ovogoniilor și ovocitelor primare crește foarte mult în fiecare ovar. Urmează apoi o perioadă de degenerescență, încît către luna a 7-a, majoritatea ovogoniilor sînt degenerate și odată cu ele numeroase ovocite primare și foliculi, dintre care unii sînt *foliculi veziculoși* sau *secundari*, în faza inițială de evoluție. Foliculii degenerați devin *foliculi atretici (Folliculus atreticus)*. La începutul pubertății numărul ovocitelor și, deci, al foliculilor ovarieni primari și secundari este de aproximativ 40 000. Dintre aceștia, de la pubertate la menopauză, aproximativ 400, cîte unul pe lună, își realizează evoluția deplină, de creștere și maturare, în vederea fecundației.

3.1.5.1. Ciclul ovarian *(Cyclus ovaricus)*

Ciclul ovarian prin care se înțeleg modificările morfologice din corticala ovarului matur, legate de evoluția foliculilor, ovulație și formarea corpului galben, are durata de circa 28 de zile la om, și începe la **pubertate,** între 10 și 14 ani (fig. 52). În cadrul său se disting, desfășurîndu-se concomitent și în strînsă corelație, *ciclul folicular* și *ciclul ovogenetic*. Primul reprezintă evoluția foliculului, iar al doilea transformările celulei germinale.

Ciclul folicular *(Phasis follicularis)*. Foliculii ovarieni prezintă trei stadii de evoluție în cele 28 de zile ale ciclului ovarian (fig. 52). Primul stadiu îl reprezintă foliculul ovarian primar, după care urmează stadiul de folicul secundar sau veziculos și, ultimul, de folicul matur. *Foliculul ovarian primar (Folliculus ovaricus primarius)*, descris mai sus, include în el ovocitul primar, care se află în stadiul diploten al profazei diviziunii primare a meiozei (fig. 53). Diametrul foliculului este de 60—80 mi-

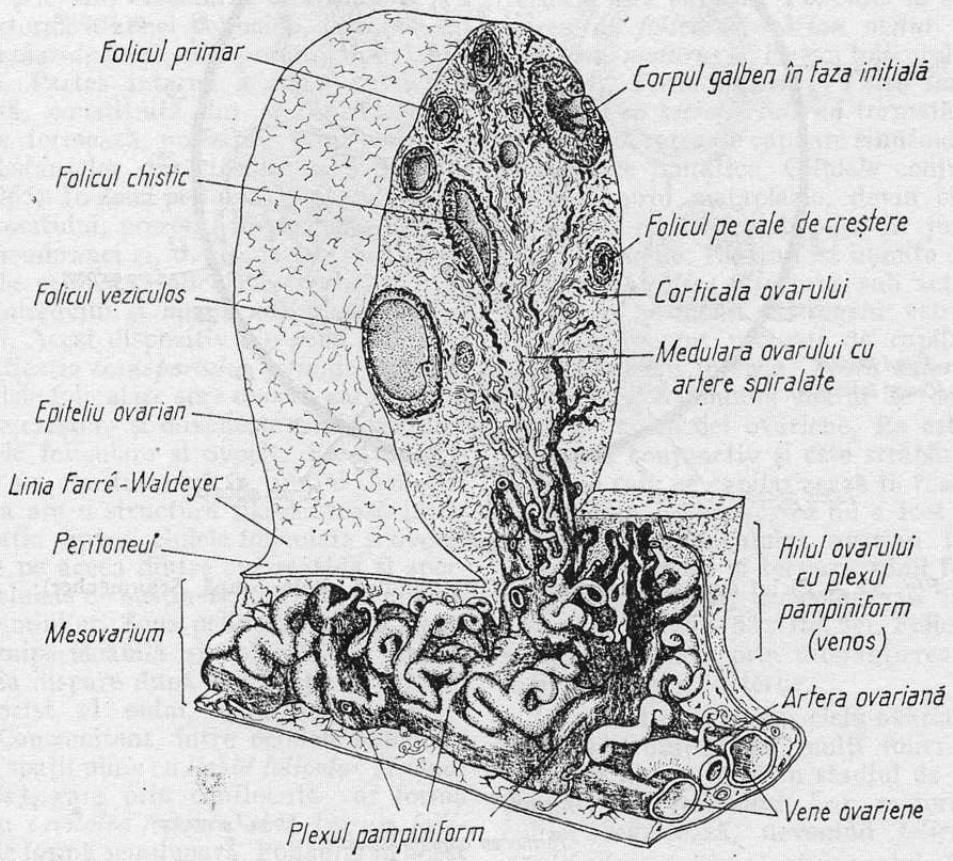


Fig. 51. — Structura ovarului uman. O parte din ovar = reconstrucție microscopică (din J. Kollmann, după Clark).

croni. Ei populează corticala ovarului din abundență la pubertate. Dezvoltarea lor în fiecare lună începe cu creșterea de volum a ovocitului. În același timp celulele foliculare turtite care-l înconjură, devin cubice, apoi columnare și se multiplică, formînd în jurul acestuia un strat celular mai gros, mărginit la periferie de o *membrană bazală* subțire *(Membrana basalis folliculi*, clasic membrana Kölicker-Slavianski), care îl desparte de țesutul con-

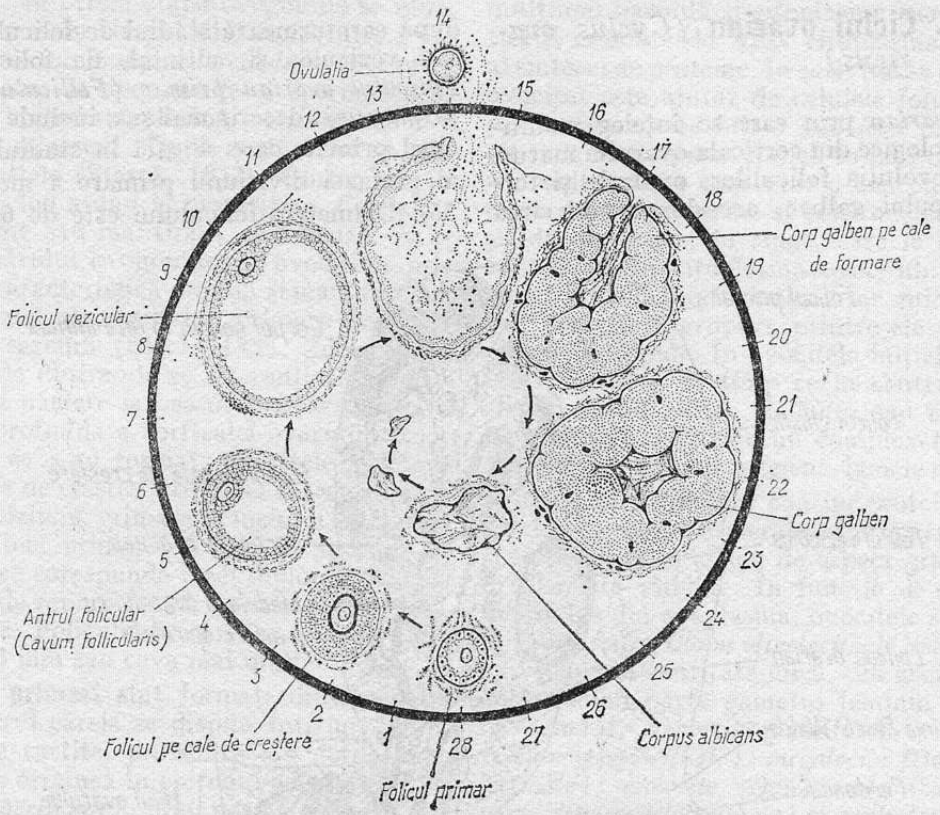


Fig. 52. — Ciclul ovarian (schematic). Cifrele indică zilele (după Schumacher).

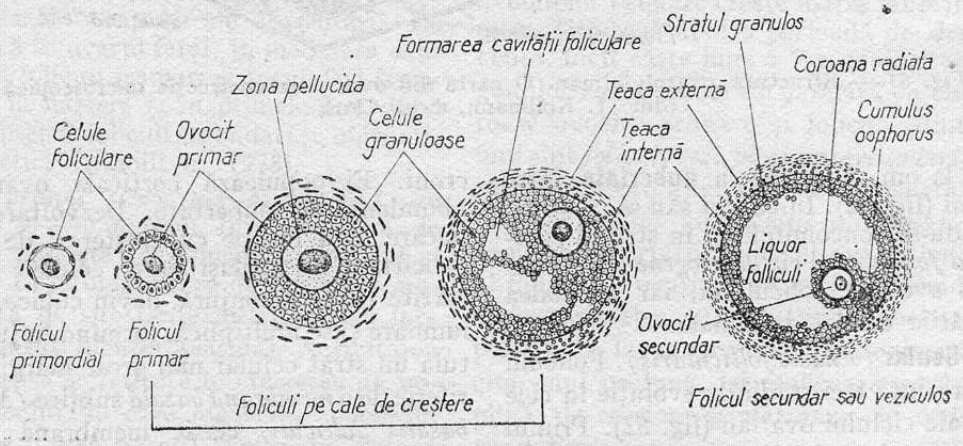


Fig. 53. — Ciclul folicular al ovarului (schemă).

junctiv al corticalei. Celulele foliculare sintetizează și depun în jurul membranei plasmatice a ovocitului primar substanțe amorfe, PAS pozitive care, prin fuziune, vor forma membrana numită *zona pellucida (zona pellucida)*. Ea conține preponderent glicoproteine și cantități variabile de acid sialic, ce dă acestei membrane groase un anumit grad de elasticitate. Astăzi se știe, din cercetările histochimice, că partea externă a zonei pellucida, formată din *mucopolizaharide acide*, este produsă de celulele foliculare. Partea internă a zonei pellucida, mai densă, constituită din *mucopolizaharide neutre*, se formează, probabil, prin polimerizarea substanțelor din citoplasma ovocitului (Hope, 1965). În zona pellucida pătrund *microvili* ai ovocitului, prezenți în perioada de formare a membranei și, de asemenea, *mici prelungiri* ale celulelor foliculare, realizînd contact cu microvilii și membrana plasmatică a ovocitului. Acest dispozitiv din zona pellucida are semnificația *transportului activ* de material de la celulele foliculare spre ovocit, care se află în faza de creștere și dovedește simbioza dintre celulele foliculare și ovocit. Electronomicroscopic s-a constatat că în timpul ovulației membrana are o structură filamentoasă intricată. Relația dintre celulele foliculare și ovocit amintește pe aceea dintre spermatidă și spermie, cu celulele de susținere (Sertoli) la nivelul tubului seminifer. Zona pellucida este o membrană semipermeabilă și solubilă în mediul alcalin. Ea dispare după fecundație în stadiul de blastocist al oului, cînd acesta ajunge în uter. Concomitent, între celulele foliculare apar mici spații pline cu *lichid folicular (Liquor follicularis)*, care prin confluență vor forma *antrul* sau *cavitatea foliculului (Antrum folliculare)*, de formă semilunară. Foliculul în acest stadiu de evoluție se numește *folicul ovarian secundar (Folliculus ovaricus secundarius)* sau *foliculul veziculos (Folliculus vesiculosus)*. În această etapă ovocitul își intensifică activitatea metabolică și creșterea. În timpul formării cavității o parte din celulele foliculare sînt împinse spre periferie, unde, dispuse pe mai multe rînduri formează *stratul granulos (Stratum granulosum)* al foliculului (fig. 53). Celulele acestui strat se continuă cu masa de celule din jurul ovocitului, care alcătuiesc *cumulus oophorus (Cumulus oophorus)*. În stadiul mai avansat de dezvoltare a foliculului secundar (clasic, de creștere), celulele din jurul ovocitului devin cilindrice și se dispun radiar în jurul său, formînd *coroana radiată (Corona radiata)*. În afara membranei bazale a foliculului (Köllicker Slavianski) care mărginește periferic stratul granulos, din stroma ovarului se diferențiază *teaca foliculului (Theca folliculi)*. Aceasta este formată dintr-o teacă internă și alta externă. Foliculul ia acum denumirea de *foliculul ovarian matur (Folliculus ovaricus maturus)*, clasic foliculul de Graaf (fig. 54). *Teaca internă (Theca interna)* este o *glandă cu secreție internă* formată din celule și o bogată rețea de capilare sinusoide sanguine și capilare limfatice. Celulele conjunctive ale stromei, prin metaplazie, devin cilindrice și formează cordoane, dispuse în jurul capilarelor sinusoide. Ele au fost numite *celule tecale (Cellula thecalis)* și secretă, sub acțiunea FSH hipofizar, hormonii oestrogeni, estradiol și estronă, care sînt preluați de capilarele sinusoide ale tecii interne. *Teaca externă (Theca externa)* a foliculului matur se continuă cu stroma corticalei ovariene. Ea este formată din țesut conjunctiv și este străbătută de arteriolele care se capilarizează în teaca internă. În *Nomina Embryologica* nu a fost omologată stadializarea foliculului ovarian în: folicul primar, secundar și terțiar, fiind folosită cea de *folicul primar, secundar* sau *veziculos* și *folicul matur* (fig. 53 și fig. 54). Foliculul matur se caracterizează prin diferențierea deplină a tecii interne și externe.

În cadrul unui singur ciclu ovarian pot să-și înceapă evoluția mai mulți foliculi primari. Unii pot ajunge pînă în stadiul de foliculi secundari sau veziculoși. Dar, majoritatea foliculilor regresează, devenind *foliculi atretici (Folliculus atreticus)* ai ovarului. La maturitate deplină ajunge unul singur, care, pe măsură ce crește, se apropie de suprafața ovarului și bombează la acest nivel. În acest stadiu foliculul matur atinge în cîteva zile diametrul de 15—24 mm, iar ovocitul secundar, intrat în diviziunea a doua a meiozei, măsoară circa 120 microni. Se consideră că pînă în acest stadiu, sub influența gonadotropinelor hipofizare, celulele granuloase au influență inhibitoare asupra nucleului ovocitului secundar. Presiunea lichidului intrafolicular, înainte de ovulație, este de 15 mmHg. În termen de

aproximativ 14 zile de evoluție, el s-a pregătit pentru ovulație.

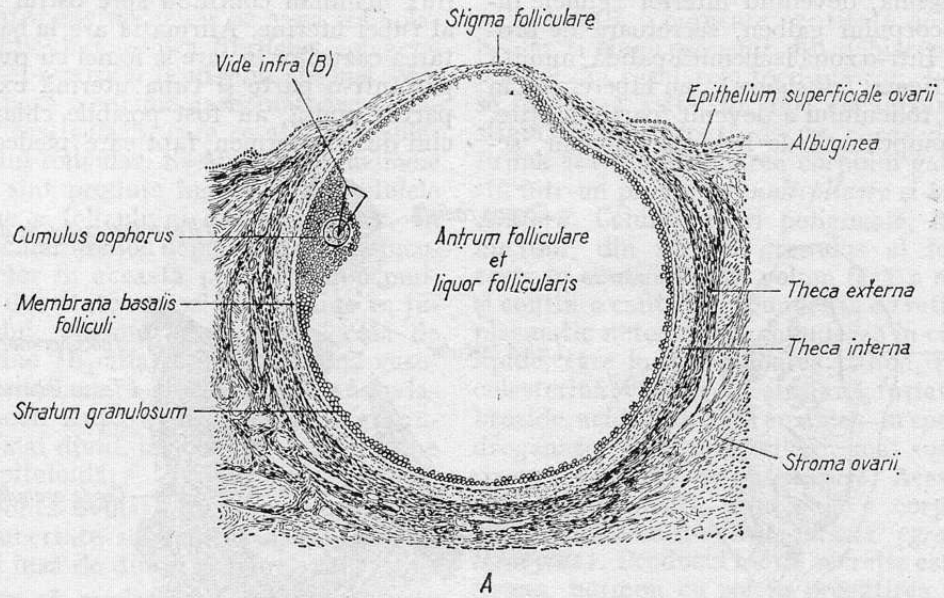
Foliculul ovarian matur, mai sus descris, a fost observat, în 1672, de Regnier de Graaf, căruia îi poartă și numele (folicul de Graaf). Ovocitul din interiorul său a fost descris mult mai tîrziu, în 1827, de Karl Ernst von Baer, de la Petersburg.

Ciclul ovogenetic *(Cyclus ovogeneticus)*. Odată cu pubertatea, *ovocitul primar* din folicul iese din *stadiul de așteptare* și începe *faza de creștere* și *maturare*. El își termină profaza, apoi meta-, ana- și telofaza primei diviziuni a meiozei. Din această diviziune reducțională rezultă un *ovocit secundar*, care moștenește aproape întreaga citoplasmă a ovocitului primar, și primul *globul polar (Polocytus primarius)* cu foarte puțină citoplasmă, de talie mică. Fiecare conține în nucleu cîte 23 cromozomi și la ambele celule cromozomul sexual este X. Raportat la evoluția foliculului, *diviziunea reducțională* a ovocitului primar se realizează în stadiul în care în foliculul ovarian s-a format cavitatea foliculară. În acest stadiu citoplasma ovocitului primar crește mult în volum, iar în nucleu se produc modificări importante, asemănătoare cu cele ale spermatocitului primar în cursul spermatogenezei. Se consideră că prima diviziune a meiozei ovocitului primar este inițiată — după acel lung stadiu de așteptare început încă în luna a 6-a de viață intrauterină —, de către formarea primului fus de diviziune în citoplasma periferică a ovocitului primar.

Ovocitul secundar *(Ovocytus secundarius)*, după o interfază scurtă, intră în diviziunea secundară a meiozei. În cursul diviziunii, cînd în ovocit s-a ajuns la stadiul de formare a fusului de diviziune (metafază), are loc *ovulația*. Ovocitul secundar își continuă această a doua diviziune numai dacă are loc fecundația. În caz contrar, în 24 de ore de la ovulație, ovocitul secundar degenerează în tractul genital și dispare. Sub impulsul fecundării, el își termină diviziunea secundară a meiozei. Din aceasta rezultă *ovulul (Ovum)* sau *gametul feminin matur*, cu citoplasmă bogată și cel de-al doilea *globul polar (Polocytus secundarius)* de talie mică și sărac în citoplasmă (fig. 50). Diviziunea fiind de tip ecuațional, fiecare include în nucleu 23 cromozomi, cu cromozomul sexual X. O asemenea diviziune o va efectua și primul globul polar dînd naștere la alți doi globuli polari, de al doilea ordin. Ei sînt situați sub zona pellucida în *spațiul perivitelin (Spatium perivitellinum)* și uneori pot fi fecundați, dar dau naștere la malformații, la așa-numiții *gemeni parazitari*. De menționat că, în ovocitul secundar, aparatul Golgi se deplasează spre periferie, iar mitocondriile se împrăștie în ovoplasma periferică (fig. 54). La fel și globulele lipidice, care totodată se reduc, fiind mai puține în ovulul matur. Tot în acest stadiu ovocitul secundar, cu celulele coronei radiata din jur, se desprinde de *cumulus oophorus* și plutește în lichidul din cavitatea foliculară. Multe din ovocitele mature posedă: microvili mari, neregulați și mai reduși numeric, mitocondrii disparate și vezicule de pinocitoză; multe agregate de reticul endoplasmatic neted; complex Golgi bine dezvoltat, dar dispers; numeroase zone citoplasmatice cu plăci paralele — corelate cu mecanimul de depozitare a vitelusului și ribozomi liberi, obișnuit în număr redus (Hertig, 1968; Blandau, 1968).

Ovulația *(Ovulatio)*, punctul culminant al creșterii și maturării gametului feminin, este procesul de expulzie a ovocitului din foliculul ovarian matur (fig. 55). La femeie, ovulația este de tip *uniovular (Ovulatio uniovulatoria)* deoarece, normal, în fiecare lună se elimină un singur ovocit, *alternativ* de către cele două ovare. Ea se produce în mod ciclic, de la pubertate la menopauză, la interval de 28 zile (durata ciclului ovarian) și are loc în a 13-a — a 16-a zi de la începutul ultimei menstruații. La unele specii ovulația este de *tip multiovular (Ovulatio multiovulatoria)*, în care, în mod normal, se elimină mai multe ovocite. Eliminarea și fecundarea, la om, a mai multor ovocite explică parțial sarcinile gemelare și multiple. Ovulația poate fi *spontană (Ovulatio spontanea)*, cum este normal, la femeie. La alte specii (iepure, pisică) este *indusă (Ovulatio inducta)*, deoarece se realizează numai prin actul sexual *(Copulatio, coitus)*. La aceste animale, experimental, iritația mucoasei vaginale sau a colului uterin declanșează ovulația.

Mecanismul ovulației nu este deplin elucidat. Foliculul ovarian matur, cu diametrul de 15—25 mm, proemină la suprafața ovarului. Concomitent, se multiplică celulele granuloase, care ajung de la 3—4 la 10—12 straturi celulare și, încă din acest stadiu, încep să-și modi-



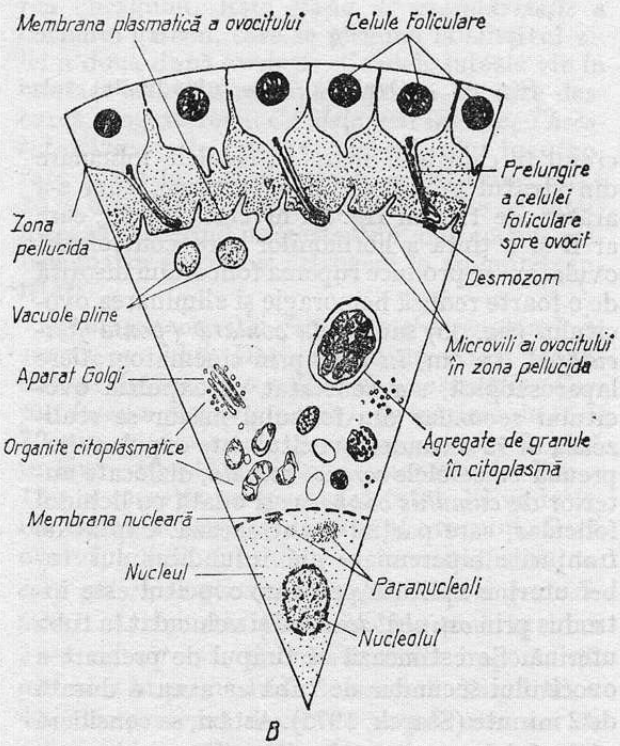


Fig. 54. — Foliculul ovarian și ovocitul. A = Foliculul ovarian matur și B = Ultrastructura ovocitului secundar.

fice citoplasma, devenind ulterior celulele luteale ale corpului galben, secretoare de progesteronă. Într-o zonă ischemică palidă, numită *stigma (Stigma folliculare)*, cu hiperemie în jur, teaca foliculului a devenit foarte subțire. Ea este comprimată de lichidul folicular, seflux lichidian continuu spre ostiul abdominal al tubei uterine. Afirmația are la bază constatarea cazurilor în care la femei cu ovarul extirpat într-o parte și tuba uterină extirpată de partea opusă, au fost posibile chiar și 4 sarcini duse la termen, fapt care pledează și pen-

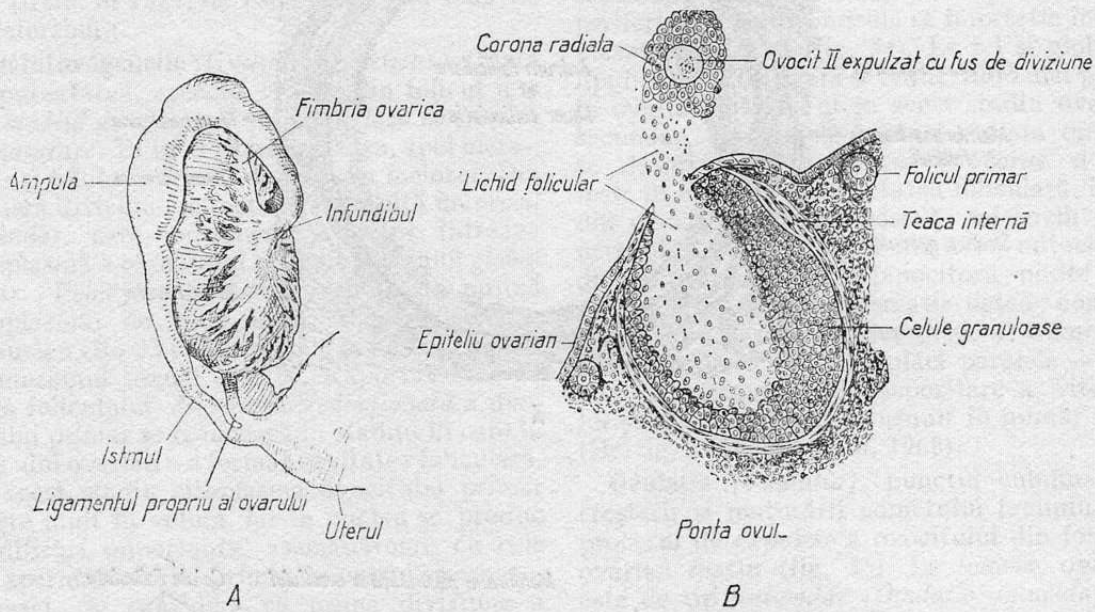


Fig. 55. — Ovulația. A = Infundibulul tubei uterine aplicat pe ovar. B = Ponta ovulară.

cretat în cantitate mare de celulele foliculare din stratul granulos, cu o presiune, cum s-a arătat, de 15 mm Hg. La nivelul stigmei, care ar fi și o țintă a hormonilor care controlează ovulația, se produce ruperea foliculului însoțită de o foarte redusă hemoragie și eliminarea ovocitului (fig. 55) sau *ponta ovulară (ponta foliculară)*. La om, *in vivo*, prin cinematografiere laparoscopică, s-a constatat că expulzia ovocitului secundar din foliculul matur se realizează în 72 secunde. Ovocitul este expulzat împreună cu celulele *coronei radiata*, dizlocate anterior de *cumulus oophorus* și odată cu lichidul folicular, care parțial îl antrenează. Captat de franjurile hiperemiate ale infundibulului tubei uterine aplicate pe ovar, ovocitul este introdus prin *ostiul abdominal* și vehiculat în tuba uterină. Se estimează că timpul de preluare a ovocitului secundar de tubă ar avea o durată de 2 minute (Starck, 1975). Astăzi, se consideră că însăși în *cavitatea peritoneală* ar exista un tru o *migrare transperitoneală* a ovocitului. Din tubă, ovocitul cu *corona radiata* este condus spre uter.

De menționat că ruperea foliculului nu se datorește în mare măsură factorului mecanic de compresiune și de rupere a unor fibrile colagene care vin din corticală și se ancorează de albugineea ovariană și nici contracției fibrelor musculare netede perifoliculare, cum s-a susținut inițial. Se afirmă, de asemenea, că însăși ovarul, în timpul ovulației, își micșorează axul longitudinal, iar ligamentele sale devin mai laxe. Patologic se întîlnesc încă *chisturi foliculare ale ovarului*, cu perete la fel de gros și cantitate de lichid mult mai mare, care nu se rup, ceea ce arată că presiunea lichidului folicular nu are rol important în ruperea foliculului la nivelul stigmei. În dehiscența foliculului intervin probabil *factori biochimici* în special *enzime proteolitice* (lizozomale), care acționează asupra țesutului de înveliș. În chisturile foli-

culare, histochimic s-a constatat lipsa acestor enzime. Dintre enzime unele ar avea rol colagenolitic, acționînd asupra fibrilelor colagene ale albugineei ovarului la nivelul stigmei. Mai este incriminată o enzimă asemănătoare cu hialuronidaza testiculară, care se află preovulator în lichidul folicular. Se afirmă că enzimele proteolitice sînt produse îndeosebi de celulele tecii externe a foliculului ovarian matur. În peretele folicular are loc depolimerizarea mucopolizaharidelor în această perioadă. Concomitent crește densitatea vaselor sanguine în jurul foliculului, precum și secreția locală de prostaglandine (E_2-alfa), care determină vasodilatația perifoliculară și creșterea transsudatului în folicul. După ovulație celulele granuloase nu se mai divid, iar celulele tecii interne iau forma epiteloidă.

Normal ponta ovulară nu se percepe la femeie. La pubertate sau către menopauză se poate însoți însă de dureri pelvine.

Menționăm că ovulația, ca mecanism, este dependentă de creșterea bruscă, pe o durată de 24 ore, a secreției de gonadotropine hipofizare, îndeosebi de LH, ale cărui valori în sînge ajung pînă la 80 m UI/ml, cu 16—20 ore înainte de ovulație. LH are acțiune specifică de scăderea secreției de estrogeni de către celulele granuloase și creșterea treptată a secreției de progesteronă de către aceleași celule. Un alt factor în acest mecanism îl constituie scăderea, cu aproximativ o zi înaintea ovulației, a secreției de hormoni estrogeni, fenomen care ar favoriza procesul de liză la nivelul stigmei. Supresia ovulației se întîlnește într-o serie de afecțiuni ca: psihoze, nevroze, afecțiuni ale hipotalamusului, hipofizei și ator glande endocrine. Dintre factorii metabolici mai importanți sînt obezitatea și subnutriția. Agenții terapeutici: clorpromazina și derivații săi suprimă ovulația prin intermediul hipotalamusului. Alți factori sînt expunerea hipofizei și ovarelor la iradiere. Hormonii androgeni inhibă direct evoluția foliculilor ovarieni, ca și diversele combinații de estrogeni și progesteronă.

Corpul galben *(Corpus luteum)* este o *glandă cu secreție internă*, temporară și ciclică a ovarului. El se formează în locul foliculului matur imediat după ovulație, sub influența LH hipofizar și a hipotalamusului (fig. 56). În cavitatea restantă a foliculului, cu pereții colabați, se află o oarecare cantitate de lichid folicular și sînge provenit din dehiscența foliculului și din capilarele tecii interne. În cavitate se formează astfel un mic cheag sanguin, iar stigma este astupată de un cheag de fibrină. Prima etapă în formarea corpului galben constă într-un proces de *multiplicare* și *hiperplazie celulară*. Celulele mari poligonale, de 20—30 microni, din stratul granulos al foliculului, cresc în continuare în volum fără a se înmulți și conțin o cantitate abundentă de reticul endoplasmatic neted. Ele acumulează în citoplasmă lipide, care le dau culoarea palidă, respectiv: colesterină și esteri colesterinici, fosfatide, cerebrozide, acid ascorbic și enzime—în special dehidrogenaze. Transformările de mai sus caracterizează procesul de *luteinizare*. Aceste celule defin componenta principală a corpului galben și sînt numite *celule luteale (granulosoluteocytus)*. Produsul lor de secreție este *progesterona*, hormon cu rol în pregătirea mucoasei uterine pentru gestație. În paralel, numeroase capilare din tunica internă a tecii foliculului și țesut conjunctiv tînăr pătrund radiar în cheagul din cavitate, contribuind la organizarea cheagului. Este *etapa de vascularizație* a corpului galben, care se termină la sfîrșitul zilei a doua după ovulație. Celulele luteale vin în contact intim cu rețeaua capilară, în care descarcă progesterona. *Celulele tecii interne (Thecoluteocytus)*, de 10—14 microni, sînt încorporate și ele în corpul galben, constituind circa 20% din masa acestuia (fig. 56). Ele se luteinizează secretînd progesteronă, dar corpul galben matur secretă și estrogeni în anumite cantități.

Evoluția corpului galben este dependentă de soarta ovulului. Dacă acesta nu a fost fecundat, el devine *corp galben de menstruație (Corpus luteum menstruationis)*, cu mărime de 15—20 mm și activitate secretorie crescută pînă în ziua 10—12 a ciclului menstrual. Din a 12-a zi secreția lui încetează total. El va involua devenind *corpus albicans* al ovarului. Dacă ovulul a fost fecundat, el se transformă în *corp galben de gestație (Corpus luteum graviditatis)*. Activitatea acestuia ține pînă în luna 3—4 de sarcină, de foarte mare importanță mai ales în prima lună de sarcină. Din luna a 4-a el regresează devenind *corpus albicans de sarcină* al ovarului (fig. 56).

De menționat că în ovar există și așa-numitele *celule interstițiale* stromale, asemănătoare cu celulele interstițiale Leydig din testicul. Aceste celule ar lua naștere, sub influențe hormonale, din celulele tecii interne ale foliculilor atretici, avînd aspect glandular. Celulele interstițiale din hilul ovarului ar secreta *hormoni androgeni* (testosteron) cu două acțiuni: una de antagonizare a estrogenilor și alta, pseudoprogestativă (anabolizantă). Se crede că în timpul graviditătii, *foliculii atretici* devin *luteinizanți* sub influența secreției corpului galben. În hilul ovarului se află și *celule paraganglionare*.

Nucleul, numit încă de Purkinje *veziculă germinativă*, este situat central sau excentric Este de 20—30 microni și aproximativ rotund. Nucleolul este intens bazofil și a fost denumit clasic pată germinativă. Uneori se pot întîlni în ovul doi sau mai mulți nuclei, semn al unei diviziuni incomplete a ovocitului.

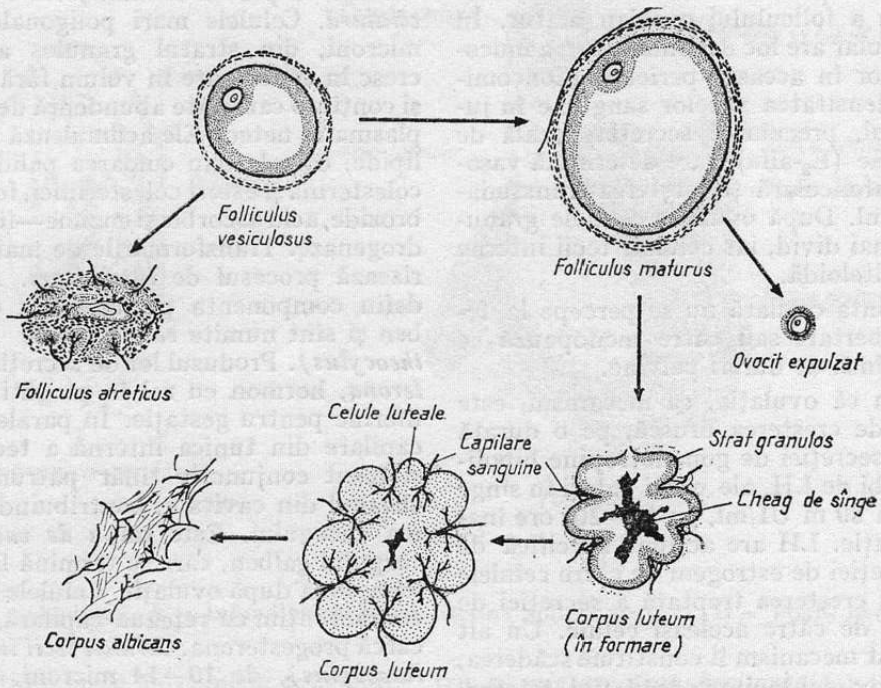


Fig. 56. — Folicului veziculos, folicului matur, folicului atretic și formarea corpului galben al ovarului.

Ovulul *(Ovum* sau *Ovotidium)* sau *gametul feminin matur* este cea mai mare celulă din corpul uman, avînd diametrul de circa 150 microni. În cei 23 de cromozomi din nucleu, el poartă informația genetică maternă. Cromozomul sexual est X. Ovulul uman găsit în tuba uterină a fost și el studiat microscopic.

Citoplasma sau ovoplasma conține mitocondrii, este bogată în ribozomi, cu ergastoplasmă redusă și complexul Golgi dispus lîngă nucleu și spre membrana plasmatică. La periferie se află cortexul *(Cortex)* ovoplasmei cu granule corticale *(Granulae corticales)*. Cantitatea de vitelus în ovulul uman este redusă, aceasta fiind de *tip oligolecit* (izolecit). Din această cauză diviziunea oului sau zigotului după fecundație este totală. În ovulele bogate în vitelus diviziunea este parțială. Spre zona pellucida ovulul este mărginit de membrana plasmatică sau *ovolemă*. Între cel două membrane, în așa-numitul *spațiu previtelin (Spatium previtellinus)*, se află globulii polari. Ovulul uman se aseamănă cu cel al altor mamifere.

3.1.6. FECUNDAȚIA *(Fertilizatio)*

Este procesul de pătrundere și unire al spermiei cu ovulul, în urma căruia se formează **oul** sau **zigotul** *(Zygota)*. Ea a fost observată prima dată la ariciul de mare O. Hertwig (1875), iar astăzi s-a ajuns să se realizeze la animale și om, *in vitro* (vide infra).

Însămînțarea (Inseminatio) poate fi *internă*, cînd spermiile sînt introduse în tractul genital feminin prin *actul copulării (Copulatio)*, sau *externă*, în care gameții ambelor sexe sînt depuși în mediul extern, fecundația este și ea de două feluri, *internă* și *externă*. La om și mamifere, fecundația este internă, avînd loc în *treimea laterală a tubei uterine*, în partea ei *ampulară* (fig. 40).

După numărul spermiilor care pătrund în ovul, există o fecundație prin *monospermie (Monospermia)*, tipul cel mai răspîndit, particular și omului. Alte specii prezintă o fecundație prin *polispermie (Polyspermia)*, cînd mai multe spermii pătrund în ovul. La selacieni și sauropside, la care gametul feminin conține o cantitate mare de vitelus, pătrund în ovul 20—50 spermii (polispermie fiziologică). Dar, chiar și în aceste cazuri, una singură, spermia principală, se unește cu gametul feminin, nu și spermiile însoțitoare.

La om, în mod normal, sînt introduse în vagină prin ejaculare *(Ejaculatio)*, 170—300 milioane spermii, dintre care una va fuziona cu ovulul. O parte din spermii rămîn în vagină iar altele, astăzi existînd părerea că numai 2 000—3 000, străbat cavitatea uterină în cea mai mare parte din lungimea tubei uterine. Prezența lor în tractul genital feminin se întinde pe o durată de timp variabilă, la om fiind necesare cîteva ore. Probabil că în acest interval spermiile se mai echipează cu unele enzime în vederea fecundării și își activează totodată motilitatea, mărindu-și astfel capacitația. Ele pătrund în canalul cervical al uterului după ce o parte din secrețiile acestuia s-au eliminat în vagină. Pătrunderea este favorizată de contracții ale musculaturii uterului, la declanșarea cărora ar contribui și prostglandinele din lichidul spermatic. Produsul de secreție al glandelor colului uterin conține glucoză și fructoză, deci substrat energetic pentru spermii și diverse enzime. Spermiile urcă prin cavitatea uterină și străbat două treimi ale tubei prin mișcări proprii, chemotactism pozitiv și probabil prin mici contracții ale musculaturii tubare, la care s-ar adăuga forța de aspirație, rezultată din diferența față de presiunea intraabdominală (scăzută). Tulburări în acest proces dinamic și complex, determină întîrzierea deplasării spre ovul. Dacă se însoțesc și de alți factori ca, număr mic de spermii, hialuronidază în cantități scăzute, ele pot stînjeni fecundația, constituind o cauză de sterilitate.

Capacitația *(Capacitatio)* este procesul de activare a spermiilor în vederea pătrunderii în ovul. Spermiile nu sînt capabile să fecundeze imediat ce au ajuns în tubă și se crede că procesul complex și indispensabil de capacitație are loc atît în uter cît și în tuba uterină. În uter ea este supusă influenței hormonilor gonadotropi hipofizari și în special ovarieni, în timp ce în tubă este mai puțin hormonodependentă. Se afirmă că în lichidul seminal există o glicoproteină produsă de organele genitale masculine, numită *factor de decapacitare*, care s-ar fixa pe structurile antigenice de la suprafața spermiei. Probabil că în procesul de capacitație, în ascensiunea prin uter și tuba uterină, acest factor este anihilat. Capacitația, în final, conferă spermiei posibilitatea de a străbate celulele *coronei radiata*, care ar media și ele puterea de capacitație, cum s-a arătat prin experimente de fecundație *in vitro*. Unele dintre spermii pot fi chiar fagocitate de celulele coronei radiata, întrucît s-a arătat că numărul spermiilor scade în timpul fecundației. Totodată se produc *reacția acrozomală*, de contact între membrana plasmatică a capului spermiei și lama externă a acrozomului în 2/3 anterioare ale capului spermiei. Alte procese sînt cele de *penetrație a zonei pellucida* și de *penetrare a membranei plasmatice a ovulului* (fig. 57).

Mecanismul intim, foarte complex, al fecundației la om nu este deplin elucidat în prezent. În jurul ovulului ajung cîteva mii de spermii. Ele sînt echipate cu hialuronidază și alte enzime proteolitice, prezența lor fiind necesară, deoarece favorizează pătrunderea uneia în ovul. Spermia care va fuziona cu acesta disociază mai întîi, prin acțiune enzimatică și bătăile flagelului, celulele foliculare ale coronei radiata, ajungînd în zona pellucida pe

care o va străbate total. De menționat că multe din celulele lui *cumulus ooforus* sînt dispersate de ionii de bicarbonat din secreţiile tubare, cînd ovulul expulzat a ajuns în tuba uterină. S-a emis ipoteza că inițierea contactului între spermie și ovul se realizează pe cale *ţiul perivitelin* (fig. 57). Concomitent, în ovoplasmă sînt eliminate în spațiul perivitelin *granule corticale*, dense la fluxul de electroni, care blochează, în *zona pellucida*, pătrunderea altor spermii, asigurînd astfel fecundația prin *monospermie*. Schimbarea permeabilității zo-

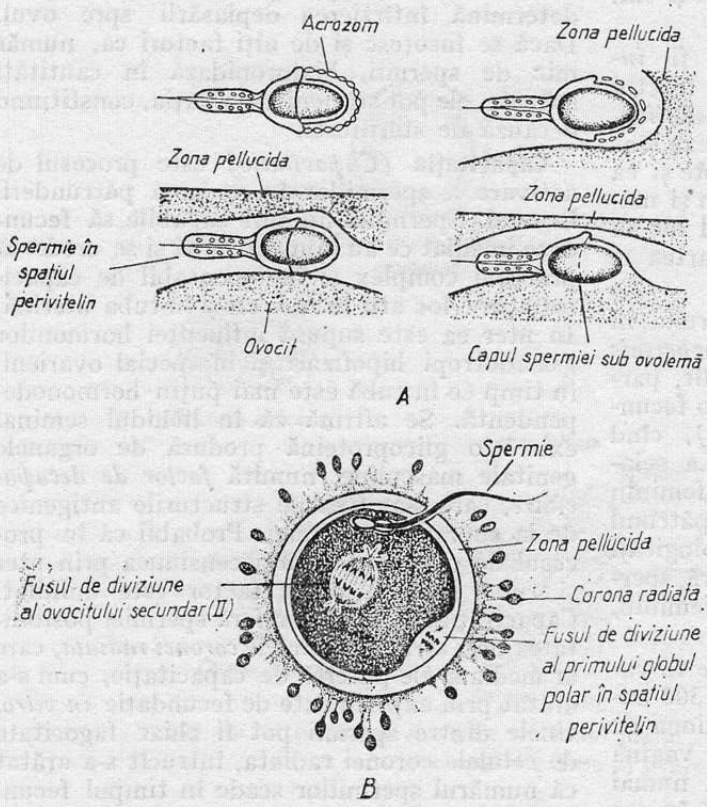


Fig. 57. — Fecundația. A = Pătrunderea spermiei prin zona pellucida. B. = Ovocitul secundar pe cale de fecundație (după Schumacher).

imunologică. Este vorba de reacția primară antigen-anticorp, dintre fertilizinele *(Fertilizinum)* ovulului și antifertilizinele *(Antifertilizinum)* spermiei. Intrarea spermiei se continuă ulterior prin acțiunea litică a hialuronidazei asupra zonei pellucida. Probabil intervin și alte sisteme enzimatice. Hialuronidaza și enzimele spermiei *(Lysinum spermaticum)* se găsesc în acrozom, în membranele ce formează *galea capitis*. S-a constatat că pe măsură ce spermia pătrunde în ovul mărimea acrozomului scade, mai întîi dispărînd membrana sa externă. Prin intermediul enzimelor din acrozom, în *zona pellucida* se produce un canal tangențial prin care capul spermiei trece și vine în contact cu membrana plasmatică a ovocitului secundar, ajungînd deci în *spa-*

nei pellucida are la bază, probabil, restructurarea ei moleculară în regiunea străbătută de spermie, deoarece, experimental, s-a constatat că ea este foarte rezistentă chiar la tripsinizare. La unele specii acrozomul emite un filament acrozomal *(Filamentum acrosomale)*, care, cînd atinge suprafața ovulului, acesta formează *conul de impregnație (Conus impregnationis)*. Imediat după *pătrunderea spermiei (Penetratio spermii)* și schimbarea permeabilității zonei pellucida, se susține, de către unii autori, că s-ar produce o ușoară retracție a ovoplasmei și creșterea spațiului perivitelin, fapt care ar permite chiar rotația ovulului înăuntrul zonei pellucida (fig. 58). După ce spermia a pătruns în ovul, *pars media* și restul cozii se detașează de cap și gît. Ovocitul secundar a

expulzat acum cel de *al doilea globul polar*, terminîndu-şi astfel diviziunea secundară a meiozei. În ovul, nucleul spermiei creşte în volum şi devine *pronucleul masculin (Pronucleus masculinus)*, care poate fi identificat electronomicroscopic prin aceea că la suprafaţa sa se află fragmente din filamentele axiale ale spermiei. Pătrunderea spermiei în ovul determină instantaneu *activarea ovulului*. Prin acţiunea sa asupra ovoplasmei, aceasta ia aspect radiar, formînd *asterul spermatic (Aster spermaticus)*. Pronucleul masculin se apropie de *pronucleul feminin (Pronucleus femininus)* de aspect reticular, amîndoi ajungînd ulterior în poziţia centrală. La nivelul lor are loc acum replicarea ADN-ului. Pronucleii pot rămîne în contact sau mai frecvent se contopesc şi pînă la formarea fusului de diviziune reprezintă *nucleul zigotului (Nucleus zygotae)*. Contopirea celor doi pronuclei se numeşte *amfimixie*. În continuare, asterul spermatic dispare, iar în ovoplasmă apar doi *centrioli* proveniţi din centriolul proximal al spermiei. Între ei se formează *fusul de diviziune* pe care se aşază cromozomii al căror număr a devenit diploid: 2 N = 46 cromozomi. După segregarea cromozomilor, ei se vor deplasa spre poli. Formarea

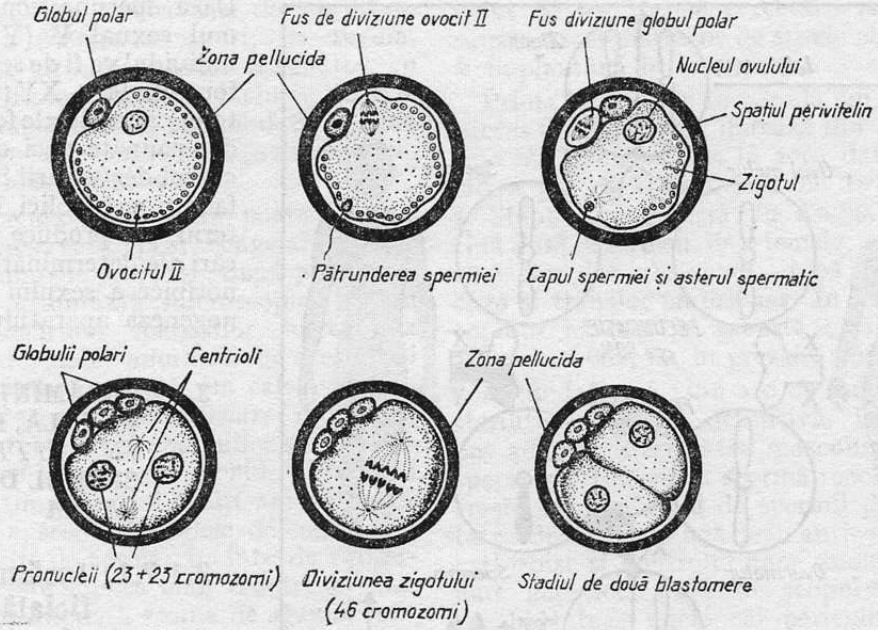


Fig. 58. — Fecundaţia şi stadiul de 2 blastomere.

oului sau **zigotului** este actul final al fecundaţiei.

Partenogeneza *(Parthenogenesis)*. În rîndul nevertebratelor există o înmulţire fără fecundaţie numită *partenogeneză*. În acest caz lipsesc indivizii masculini ai speciei. În partenogeneză ovulul nu mai efectuează diviziunea de maturaţie. Celulele care iau naştere din ovulul nefecundat, rămîn toate haploide, avînd deci numai zestrea genetică maternă. Partenogeneza nu este favorabilă evoluţiei. Din contră, este defavorabilă, deoarece toate mutaţiile recesive se exprimă în fenotip. Din această cauză se întîlneşte doar la unele specii inferioare, ca, de exemplu, la insecte. *Partenogeneza* poate fi *naturală, artificială* sau *facultativă*.

Superfecundaţia *(Superfecundatio)*, mai rară la om, constă în fecundarea unui al doilea sau mai multor ovule mature, eliminate din ovar după fecundarea primului. În acest caz vor lua naştere doi sau mai mulţi zigoţi, deci o sarcină gemelară dizigotică sau multiplă.

Din actul complex şi final al reproducerii sexuate, reprezentat de fecundaţie, a luat naştere *oul* sau *zigotul (Zygota)*. Prin fecundaţie: se restabileşte, la nivelul zigotului, *numărul*

diploid de cromozomi al speciei; are loc *transmiterea caracterelor ereditare materne și paterne* noului individ și *determinarea genetică a sexului*. Fecundația reprezintă totodată începutul unui spectacular proces de *multiplicare și diferențiere celulară*, de histo- și morfogeneză, prin care se formează un *nou organism*.

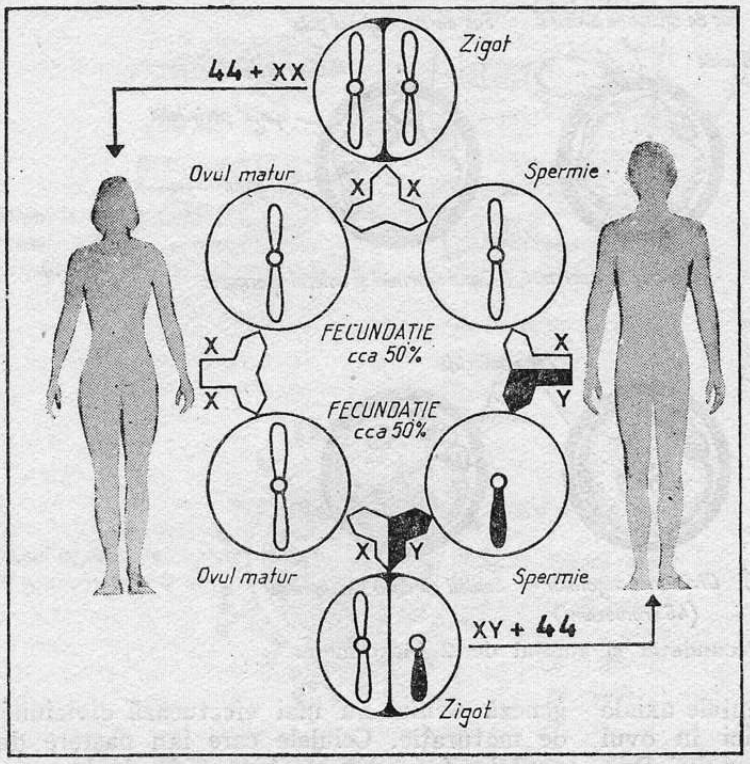


Fig. 59. — Determinarea cromozomială a sexului (schematic).

3.1.6.1. Determinarea cromozomială a sexului

La om determinarea cromozomială a sexului este *singamă*, adică se realizează în cursul fecundației. Există specii la care este *progamă*, determinarea sexului având loc înainte de fecundație sau *metagamă*, când se produce după fecundație. Toți gameții feminini, maturi, la om, au, după diviziunea de maturație, formula cromozomială 22 + X. Aceasta din cauză că înaintea meiozei heterocromozomii sau gonozomii constituiau o pereche de cromozomi omologi XX. Gameții feminini sînt deci *homogameți*. La sexul masculin, cromozomii sexuali înaintea meiozei sînt diferiți, neomologi, XY. Gameții masculini sînt astfel *heterogameți*. Prin diviziunea de maturație 50% din numărul spermiilor vor conține cromozomul X și 50% cromozomul Y (fig. 59). Dacă spermia care fecundează posedă cromozomul X (X cromosoma), zigotul și deci individul va fi de sex feminin, cu formula cromozomială 44 + XX. Dacă spermia conține cromozomul sexual Y (Y cromosoma), individul va fi de sex masculin, cu formula 44 + XY (fig. 59). Caracterele sexuale ale fenotipului sînt determinate deci de genotip. În cursul dezvoltării însă, o serie de factori metabolici, hormonali, externi, pot produce uneori modificări ale determinării primare, genotipice a sexului (vezi: „Organogeneza aparatului genital").

3.1.7. ÎNSĂMÎNȚAREA ARTIFICIALĂ, FECUNDAȚIA *IN VITRO* ȘI TRANSFERUL DE EMBRIONI LA OM

3.1.7.1. Însămînțarea artificială *(Inseminatio artificialis)*

Însămînțarea artificială se practică în clinica umană la cuplurile cu sterilitate feminină sau masculină de cauze diferite. Ceea ce o caracterizează este faptul că după inocularea spermiilor, *fecundația* are loc *in vivo*.

În lumea animală, prima însămînțare artificială a fost efectuată de către Lazzaro Spallanzani (1779) la cîine. Spre sfîrșitul secolului trecut s-a extins și la alte specii (Heape, Hoffmann, Ivanov), iar în a doua jumătate a secolului nostru a devenit, dintr-o metodă experimentală, una de mare interes economic, inclusiv în țara noastră (Al. Bogdan, I. Boitov, P. Bilcea, Gh. Drugociu și alții). Pe această cale s-au reușit ameliorarea funcțiilor de reproducere și creșterea efectivelor de animale de calitate superioară și mare productivitate. Științific, ea a permis adîncirea proceselor

reproducerii pînă la nivelul molecular, o mai bună cunoaștere a particularităților ei de specie și chiar efectuarea de hibridări între specii, nerealizabile pe cale naturală.

La om, raportată la cuplul marital, însămînțarea artificială este de două tipuri: *omologă* și *heterologă*. În cea omologă se utilizează spermii de la soțul fertil, iar în cea heterologă, de la un *donator*, fiind vorba deci de sterilitate masculină. În asemenea cazuri, de regulă, donatorul este un individ tînăr și sănătos, cu examene medicale complete, inclusiv genetic și de histocompatibilitate sanguină (Rh), spre a se evita eventuale complicații (boli genetice, malformații congenitale etc.)

Sperma (ejaculatul) utilizată, poate fi *proaspătă* sau conservată prin congelare *(criosperma)*. În ambele procedee, după prelevare, sperma este examinată microscopic, pentru stabilirea numărului spermiilor, cercetarea motilității, a formelor anormale de spermii și florei microbiene provenită din calea spermatică. Conservarea prin *congelare* reduce la minimum metabolismul spermiilor și se realizează la — 196°C cu azot lichid, permițînd păstrarea ei timp de mai mulți ani în *centre* sau *bănci de spermii*. Metodele de conservare diferă în funcție de specie. Înainte de conservare sperma este supusă unor tehnici de *diluție*, ținîndu-se totodată seama de *agentul criogen* și de *etapele congelării*. Prin diluție se poate ameliora numărul spermiilor la 1 ml (vide infra).

În însămînțarea artificială o serie de precauții sînt legate de metoda de inoculare, de pregătirea femeii pentru *fecundația in vivo* și prevenirea avortului. La om însămînțarea omologă a dat rezultate pozitive de circa 45%; cea heterologă cu spermă proaspătă 66% și cu criospermă, aproximativ 40% (Richardson, 1975). De menționat că pînă în prezent s-au obținut în lume, prin însămînțarea artificială, sute de mii de copii, în special în S.U.A.

Problema însămînțărilor heterologe, pe lîngă aspectele etice legate de donator — chiar dacă ar fi un om de geniu —, precum și de banca de spermii, ridică o serie de probleme de drept și sociale. Tatăl legal nefiind și tatăl biologic, cînd acesta din urmă este cunoscut pot apărea și diferende, unele la nivelul cuplului, altele chiar succesorale, fapt care impune un anumit secret atunci cînd se practică. Răspunderea deontologică revine și medicilor care efectuează însămînțarea artificială heterologă.

3.1.7.2. Fecundația *in vitro*

Fecundația in vitro la om a evoluat foarte lent ca studiu și realizare, deoarece nu a beneficiat de rezultatele cercetării la animal din cauza caracteristicilor de specie ale fecundației și implantării în endometru.

Prima fecundație *in vitro* la om, realizată cu succes incontestabil, datează din 1969 și aparține lui Banister. De la acea dată au trecut cîțiva ani pînă cînd, în iulie 1978, Edwards și Steptoe raportează, în Anglia, prima sarcină dusă la termen, de o femeie, cu tubele uterine complet obstruate, după fecundație *in vitro* și transfer embrionar. În 1984, numărul copiilor născuți pe această cale în lume, a ajuns la 1 000, iar în prezent sînt 4 000.

Fecundația *in vitro* are ca indicație majoră sterilitatea tubară definitivă. La aceasta se pot adăuga: sterilitatea masculină prin oligospermie, deoarece cu sperma recoltată permite creșterea numărului de spermii pe ml, sterilitatea de cauză imună prin anticorpi antispermatozoizi și controlul unor anomalii embrionare genetice. Față de scopul umanitar ea deschide însă unele căi periculoase manipulărilor genetice, ca cea de alegerea sexului embrionar, de reproducere partenogenetică sau de modificarea zestrei genetice a unui individ, ori de crearea de noi tipuri constituționale prin inginerie genetică. Fecundația *in vitro* constă în 3 etape mari: a) prelevarea ovocitelor și spermiilor; b) fecundația *in vitro*, propriu-zisă și c) transferul oului fecundat în uter.

Prelevarea ovocitului se face prin laparoscopie *(Coelioscopie)* sub anestezie generală, urmată de puncția foliculului ovarian de 21—24 mm și aspirația concomitentă în seringă a lichidului folicular (2—14 ml), conținînd ovocitul și *corona radiată*. În 80% din cazuri ovocitul este prezent în lichidul de puncție foliculară, fiind observabil cu lupa. Cazurile de eșec se datoresc pierderii de lichid folicular în cavitatea peritoneală, aderențelor periovariene, sîngerării și asincronismului dintre puncție și aspirație. Inițial, s-a așteptat *ovulația spontană*, stadiu în care ovocitul secundar

este fecundabil și dă cele mai bune rezultate. Momentul ovulației s-a precizat prin determinarea, în serul sanguin și urină, a vîrfului secreției și excreției de LH. Rezultate pozitive, în 80% din cazuri, s-au obținut prin prelevările la 36—38 ore după vîrful plasmatic și 24—27 ore după cel urinar. Procedeul ovulației spontane este defavorabil echipei medicale de lucru și pacientei, deoarece necesită multe prelevări și determinări de LH plasmatic și urinar și este totodată costisitor. De aceea, recent, se preferă *ovulația indusă* prin *clomifen* (clomid) și declanșarea ei cu o injecție de coriogonadotropină (placentară), urmată de prelevarea ovocitului după 34—36 ore. Un avantaj al metodei este și acela că inducția declanșează maturarea mai multor foliculi în cadrul aceluiași ciclu, mărind șansele de eventuală recuperare a unui ovocit. La început s-a susținut că ovulația indusă împiedică disocierea celulelor lui *cumulus oophorus* și perturbă implantarea oului, în endometru, datorită secreției excesive de estrogeni (Steptoe, Lopata, 1980, 1981). Ulterior, s-a constatat însă că ovocitele prelevate prin ovulație indusă și fecundate *in vitro* s-au implantat în proporție de 38%, iar după ovulația spontană 23% (Johnston, 1981).

Prelevarea spermiilor se realizează cu aceleași precauții ca pentru însămînțarea artificială. S-a arătat că *in vivo* spermiile devin fecundabile după capacitația din tractul genital feminin, în care probabil se elimină treptat compușii proteici sau *factorul de decapacitare* de la suprafața lor, compuși preluați din lichidul seminal și care blochează acțiunea enzimelor proteolitice acrozomale. *In vitro*, după prelevare, se realizează *diluția*, *spălarea* și *centrifugarea* spermiilor. Produsul astfel obținut este introdus în *mediul de cultură*, hipoton, în care concentrația spermiilor trebuie să fie de 50 000—100 000 spermii mobile pe 1 ml, care ulterior| servește și ca *mediu de fecundație*. Se consideră că hipotonia mediului ar fi cea care *induce capacitația in vitro*, prin înlăturarea compușilor proteici de la suprafața spermiilor, proces care se desfășoară pe o durată de 2 ore de incubație, în condiții de asepsie perfectă. De menționat că diluția spermei și concentrația pe 1 ml a spermiilor, amintită mai sus, sînt necesare deoarece reduc riscul fecundației prin polispermie. Concomitent cu aceasta *se prelevează ovocitul*.

Fecundația in vitro se efectuează prin introducerea ovocitului proaspăt prelevat, în mediul de cultură. Recent se folosește mediul Menezo, ce conține o serie de substanțe necesare ca: săruri minerale, acizi aminați, piruvat sau lactat de sodiu, substanțe energetice, serum — albumină sau ser matern inactivat: pH-ul mediului este ușor alcalin, în el se poate introduce coriogonadotropină, care ar facilita discocierea celulelor coronei radiata și penetrarea spermiei prin *zona pellucida*. După o așteptare de cîteva ore se termină și maturarea ovocitului, prelevat prin inducția ovulației. Urmează introducerea spermiilor în mediu, după care acestea se țin la termostat timp de 24 ore în condiții de pH, umiditate, gazoase (CO_2 și O_2) și temperatură stabile. *Fecundația* începe după 6—8 ore de la punerea în contact a gameților și durează 33—36 ore. După fecundație, prezența celor doi pronuclei în zigot și a globulilor polari în spațiul previtelin permite excluderea partenogenezei. Pe această cale fecundația efectuată nu diferă de cea *in vivo* și rezultatele pozitive sînt în proporție de 50—78%. După 10—12 ore de la realizarea fecundației, oul fecundat în faza de *segmentație*, este introdusă în mediul HAM, ce conține 10—20% ser matern inactivat. Segmentația se desfășoară normal în circa 91% din cazuri. În *zona pellucida*, care persistă 120 ore de la fecundație, la 52 ore sînt cuprinse 4 blastomere; la 68 ore 8 blastomere, la 78 ore 16 blastomere. Dacă oul se menține astfel, în 4—5 zile morula trece în stadiul de blastocist, evoluția corespunzînd strict celei *in vivo*.

Etapa ultimă o constituie *transferul în uter* al oului fecundat, în stadiul de 8—16 blastomere. Unii cercetători pledează pentru transferul timpuriu, în faza de 4 blastomere, deoarece menținerea prelungită a oului în mediul de cultură ar putea fi defavorabilă dezvoltării embrionare ulterioare (Cohen și Wood).

3.1.7.3. Transferul de embrioni

Transferul de embrioni în uter, mai precis de *ouă fecundate*, se realizează de regulă, la om, după *fecundația in vitro*.

La mamiferele domestice el constituie metoda cea mai larg folosită în prezent, dar, spre deosebire de om, se efectuează după *fecundația in vivo*, prin însămînțare artificială. Recoltarea ouălor fecundate de la femele donatoare se face pe cale chirurgicală sau nechirurgicală — prin spălarea uterului, aceasta din urmă fiind mai simplă și avantajoasă (T. Feredean, C. Drume, 1977). Ultimul act este transferul propriu-zis.

La om, după fecundația *in vitro*, o condiție de implantare (nidație) bună este cea a *transferului preoce*, în stadiul de aproximativ 8 blastomere. De menționat însă că nu se transferă toate ouăle fecundate, deoarece la circa 20% dintre ele segmentația se desfășoară foarte lent față de normal, ceea ce traduce posibilitatea unei dezvoltări ulterioare anormale.

Transferul în uter se face în cadrul aceluiași ciclu sexual în care s-a prelevat ovocitul. Oul fecundat se transferă în cavitatea uterină într-o cantitate redusă de mediu de cultură, circa 0,05 ml, cu un cateter foarte fin și fără anestezie. Cele mai multe transferuri de embrioni se execută potrivit experienței și rezultatelor bune obținute, în cursul nopții. În aceste condiții *implantarea* începe, de regulă, la 40—50 ore după transfer și se controlează prin dozări ale coriogonadotropinei B (HCG-B).

În raport cu implantarea spontană, normală, ce se realizează în proporție de 70%, procentul de implantări reușite după fecundația *in vitro* ar fi de 15—30%, dar rezultatele sînt susceptibile a fi ameliorate. Insuccesele țin de mai mulți factori ca: mediul de cultură, dilatația colului uterin în vederea transferului, concentrația redusă de CO_2 în uter față de mediu, slaba receptivitate a endometrului, traumatismul prin histerometrie, insuficiența corpului galben, lipsa de prostaglandine și deci de contracție a colului sau alți factori. Unii autori transferă simultan mai multe ouă, obținute prin ovulație indusă. Pe de altă parte, se citează cazuri de sarcină gemelară sau multiplă și chiar sarcini anormale, după inducerea ovulației prin clomifen (clomid).

Altă metodă folosește ouă fecundate și *conservate prin congelare* la —80°C, cu transfer uterin în etapele favorabile implantării. Prin congelare ouăle fecundate suplimentare pot fi conservate mulți ani, dar obișnuit, transferul se efectuează în primii doi ani de conservare. Alteori, transferul de embrioni se face de la o gestantă care nu menține sarcina, la o mamă adoptivă, dar cu problemele inerente pe care le ridică un asemenea mod de reproducere.

Clonarea puilor. La animale de laborator (șoareci), experimental și în interes științific, s-a reușit obținerea de *pui clonați*, respectiv pui cu zestre genetică identică. *Clonarea* s-a realizat prin transplant de nuclei diploizi de celule embrionare somatice în ovulul recent fecundat, din care s-au extras cei doi pronuclei. În stadiul de cîteva blastomere s-a realizat transferul în uterul unei alte femele — în stadiu timpuriu de gestație — care a născut puii proprii și cei transferați. Menționăm că acesta este un tip de reproducere asexuată, experimentală.

3.1.8. REGLAREA NEURO-HORMONALĂ A FUNCȚIILOR DE REPRODUCERE ȘI MODIFICĂRILE CICLICE ALE ORGANELOR GENITALE

Funcțiile de reproducere sînt reglate la ambele sexe, începînd de la pubertate, prin mecanisme complexe: nervoase și hormonale. Aceleași mecanisme induc, de altfel, și pubertatea. Totalitatea mecanismelor nervoase și hormonale care participă la reglarea funcțiilor glandelor sexuale au fost incluse în ultimul timp în noțiunea de *gonadostat*, termen frecvent folosit în clinică.

Mecanismele nervoase, la om, au la bază activitatea *neocortexului cerebral, sistemului limbic* și *hipotalamusului*, acesta din urmă, constituind veriga principală de legătură cu *hipofiza*. Legătura hipotalamusului cu hipofiza se realizează prin intermediul *sistemului port-hipofizar*, descoperit de Gr. T. Popa și Fielding, în 1930, la ideea lui Rainer, și prin tractul supraoptico-hipofizar. În acest cadru menționăm că scoarța cerebrală și în mare măsură sistemul limbic, prin *procese de modulare*, influențează cu precădere *comportamentul sexual* al mamiferelor evoluate, în timp ce hipotalamusul constituie *sistemul direct* de reglare neuroendocrină a funcțiilor genitale.

Dintre **formațiunile sistemului limbic** (creierul visceral), cu ample conexiuni neocorti-

cale este mai bine cunoscută acțiunea **complexului amigdalian,** în special a nucleilor săi *corticomediali*, care, prin *stria terminalis* are conexiuni directe cu hipotalamusul (fig. 60). *Stria terminalis* duce fibre din acești nuclei la: nucleul hipotalamic anterior, în fasciculul medial al telencefalului și foarte importante pentru funcțiile genitale sînt fibrele precomisurale, care merg la *partea medială a ariei preoptice* și unele pînă la *nucleul ventromedial*, ale hipotalamusului (Heimer și Nauta, 1969). O altă legătură directă este cea prin *calea amigdalofugă ventrală*, care, pe sub corpul striat și prin substanța nenumită (Reichert) duce fibre de la admigdală, la aria preoptică laterală, în hipotalamusul lateral și la nucleii septali. Experimental, s-a constatat că stimularea electrică a nucleilor corticomediali, declanșează *ovulația*, la șoarece și pisică, prin creșterea secreției hipotalamice de LH-RH *(luteinizing — releasing hormone)*, care induce în adenohipofiză creșterea secreției de LH *(luteinizing hormone)*. Stimularea se însoțește totodată de răspuns *lactogen*, prin creșterea secreției de LTH hipofizar *(luteotrophic hormone)* sau *prolactină*. Secțiunea striei terminale, legătura dintre nucleii corticomediali și regiunea tuberală a hipotalamusului, blochează total efectul stimulator amintit. Se consideră totuși că, impulsul amigdalian nu este esențial pentru ovulație, deoarece, în condiții normale, secțiunea striei terminale nu împiedică ovulația. Grupul nuclear corticomedial ar fi însă indispensabil pentru *descărcarea ciclică* a LH-RH de către hipotalamus. Ablația bilaterală a amigdalei și cortexului periamigdalian (piriform), la maimuță și pisică, produce după o perioadă de latență de cîteva săptămîni, o serie de *tulburări de comportament*. Unele sînt legate de tendința de examinare a obiectelor prin tact simțurile orale, văz, stări de agresivitate, tulburări somatice și viscerale ca hiperfagie etc și, foarte important pentru funcțiile genitale, este instalarea unui *comportament de hipersexualitate*. Castrarea împiedică instalarea hipersexualității. Rezidă deci că amigdala, în condiții normale, exercită o acțiune *inhibitoare* asupra regiunii hipotalamice secretoare de *releasing hormone* gonadotropi, care, prin ablație este defrenată. Menționăm însă, că efectul de hipersexualitate prin ablația amigdalei nu trebuie interpretat ca fiind produs, în principal, de hipersecreția de hormoni sexuali prin defrenare hipotalamică. Lezarea prin stereotaxie a amigdalei la bolnavi cu tulburări de comportament și stări de excitabilitate emoțională crescută au redus aceste tulburări (Narabayashi, 1972).

Hipotalamusul este influențat în activitatea de reglare a funcțiilor genitale de *neocortexul cerebral* și *sistemul limbic*, prin intermediul **ariei preoptice mediale** (fig. 60). Aceasta cuprinde substanța cenușie periventriculară, cu neuronii de talie mică, a părții celei mai rostrale a ventriculului III, cu: *nucleul preoptic periventricular, nucleul preoptic medial* și *preoptic lateral*. De la această arie pleacă fibre scurte, directe, la regiunea tuberală din partea mijlocie a hipotalamusului medial, sediul secreției „releasing" hormonilor gonadotropi. Stimularea electrică a ariei preoptice mediale produce și ea *ovulația*, iar întreruperea legăturii ei cu regiunea tuberală, blochează acest efect. **Regiunea tuberală,** legătura esențială cu adenohipofiza, este situată medial de columnele fornixului, în partea mijlocie a hipotalamusului. Ea cuprinde, ca formațiuni de substanță cenușie, în peretele ventricular, trei nuclei: *nucleul ventromedial, dorsomedial* și *nucleul infundibular*. Acesta din urmă este situat în partea ventrală, lîngă intrarea în recesul infundibular al acestui ventricul. Lateral, nucleul infundibular, format din neuroni mici, în strîns contact cu ependimul ventricular, se prelungește în *eminența mediană*. Partea caudală a regiunii tuberale este formată de *nucleul hipotalamic posterior*. Din regiunea tuberală pleacă — în special din nucleul infundibular —, tractul tuberoinfundibular, mai vizibil spre eminența mediană. Fibrele sale se opresc la nivelul *plexului capilar primar*, format din capilare sinusoide, care constituie originea venelor scurte și lungi ale *sistemului porthipofizar*, vene ce se recapilarizează în adenohipofiză. Fibrele tuberoinfundibulare transportă „hormonii releasing" în capilarele mai sus menționate, care, prin venele portale, îi duc la adenohipofiză. Neuronii și fibrele tuberoinfundibulare, conțin *dopamină*. De la hipotalamus nu există fibre nervoase directe la adenohipofiză, sin-

gura legătură directă este cea *vasculară* (port-hipofizară). Stimularea regiunii tuberale produce ovulație, în timp ce stimularea adenohipofizei nu are acest efect. Aceasta demonstrează dependența funcțională a adenohipofizei de hipotalamus. Hipofiza anterioară

gici ai celulelor secretoare de prolactină, inhibă secreția de prolactină (LTH) în hipofiză. Receptorii dopaminergici ai celulelor secretoare de prolactină au fost descoperiți în 1974 de către MacLeod și colaboratorii. În aceste condiții dopamina acționează asupra

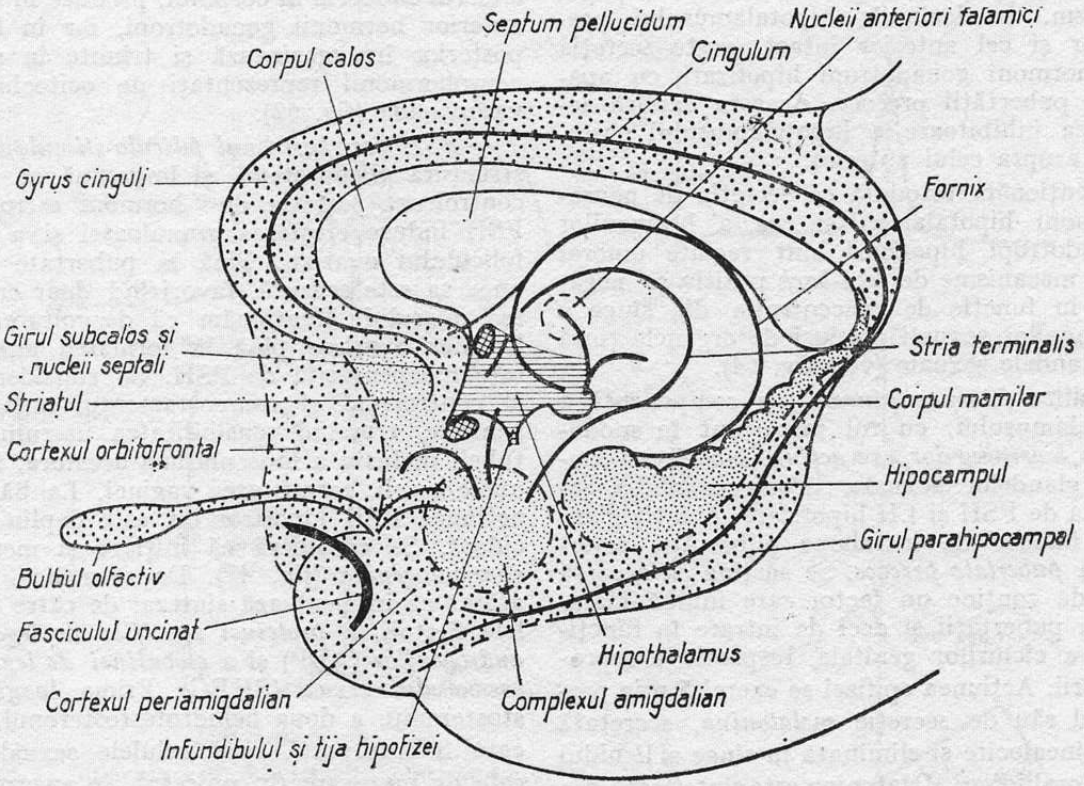


Fig. 60. — Sistemul limbic (schemă).

se deosebește de testicul și ovar, care, dacă sînt transplantate, își continuă activitatea secretorie; hipofiza transplantată nu secretă, tocmai din cauza dependenței de hipotalamus. Secțiunea tijei glandei hipofize scade aproape total activitatea adenohipofizei. Un sistem sau circuit de fibre pleacă din nucleul infundibular și ajunge în stratul extern (în palisadă) al eminenței mediane. Aceste fibre conțin dopamină și prin intermediul ei inhibă secreția de LH-RH. Alt circuit dopaminergic duce fibrele la stratul intern al eminenței mediane, de unde pleacă fibre care descarcă dopamina în plexul capilar al sistemului port, ajungînd astfel în adenohipofiză, unde, prin acțiune directă asupra *receptorilor dopaminer-*

hipofizei ca un *neurohormon* cu rol inhibitor, prin intermediul sistemului port-hipofizar. De aici și folosirea bromocriptinei — un agonist al dopaminei —, în tratamentul prolactinoamelor. Se consideră astăzi că *feed-back*-ul inhibitor al estrogenilor ovarieni asupra secreției de LH *(luteinizing hormone)* hipofizar, constă în activarea terminațiilor dopaminergice din stratul extern al eminenței mediane, cu scăderea secreției de LH-RH. Acesta a fost al doilea neurohormon hipotalamic descoperit în 1971 de Schally și Guillemin (după ce a fost găsită structura chimică a TSH-Rh în 1969). Se consideră că secreția de FSH hipofizar se realizează tot prin LH-RH și nu printr-un neurohormon separat. În concluzie, struc-

turile esențiale ale legăturii hipotalamo-hipofizare în reglarea secreției de hormoni gonadotropi hipofizari sînt *regiunea tuberală, sistemul de fibre nervoase tuberoinfundibulare* și *sistemul port-hipofizar*. În tumori sau procese patologice hipotalamice se întîlnesc cazuri de pubertate precoce sau de hipogonadism. În leziunile hipotalamusului posterior și cel anterior intact crește secreția de hormoni gonadotropi hipofizari, cu apariția pubertății precoce. Aceasta explică acțiunea inhibitoare a hipotalamusului posterior asupra celui anterior.

Menționăm totodată că secreția de neurohormoni hipotalamici și cea a hormonilor gonadotropi hipofizari sînt reglate umoral prin mecanisme de *feed-back* pozitiv și negativ, în funcție de concentrația din sînge a hormonilor sexuali produși de organele țintă — glandele sexuale (vezi fig. 64).

Epifiza *(Corpus pineale)*, o componentă a epitalamusului, cu rol important în modularea *bioritmurilor*, are *acțiune inhibitoare* asupra glandelor sexuale, deoarece inhibă secreția de FSH și LH hipofizare. Ablația glandei înainte de instalarea pubertății determină *pubertate precoce*. Se susține că această glandă conține un factor care inhibă instalarea pubertății și deci de intrare în funcțiune a ciclurilor genitale, respectiv a reproducerii. Acțiunea epifizei se exercită prin produsul său de secreție *melatonina*, secretată de pinealocite și eliminată în sînge și lichidul cefalorahidian. Melatonina este sintetizată din serotonină cu ajutorul a două enzime: N-acetiltransferaza și hidroxiindol-O-metiltransferaza. *Pacemaker*-ul *circadian* pentru acțiunea celor două enzime din sinteza melatoninei îl constituie *nucleul suprachiasmatic* al hipotalamusului (fig. 61), la care vin *fibrele retinohipotalamice* cu impulsuri declanșate de stimuli luminoși *(photic input)*, influențînd producerea ritmică de melatonină (zi-noapte). Ablația acestui nucleu abolește ritmul circadian, somn-veghe, iar la șobolanii femele, abolește ritmul estral ciclic. Din acest punct de vedere și nucleul suprachiasmatic poate fi considerat un „ceas hipotalamic", de reglare a bioritmului sexual, foarte important la vertebratele inferioare omului. Melatonina determină involuția organelor de reproducere la speciile foto-periodice. La om, în pinealoame, există o scădere a funcțiilor glandelor sexuale, ceea ce demonstrează acțiunea epifizei în funcțiile de reproducere.

Hipofiza *(Hypophysis; glandula pituitaria)*, creierul endocrin al corpului, produce în lobul anterior hormonii gonadotropi, iar în lobul posterior înmagazinează și trimite în sînge neurohormonii reprezentați de ocitocină și vasopresină (fig. 62).

— *FSH* sau *hormonul foliculo-stimulant* are structură glicoproteică și împreună cu LH controlează secreția de hormoni estrogeni. FSH induce creșterea granuloasei și a tecii foliculului ovarian. Pînă la pubertate acțiunea sa este scăzută, favorizînd doar creșterea ovarului. Menționăm că dezvoltarea foliculilor ovarieni pînă la formarea antrului este independentă de FSH. Se consideră că el controlează și comportamentul organelor genitale, crescînd sensibilitatea uterului și tubei, inclusiv a musculaturii acestora, iar la unele specii, cornificarea vaginei. La bărbat, acțiunea FSH hipofizar nu este deplin elucidată. Se consideră că inițiază și menține *spermatogeneza* (fig. 47). De asemenea, s-a arătat că influențează sinteza, de către celulele Sertoli, a *proteinei specifice de legare a androgenilor* (ABP) și a *globulinei de legare a hormonului sexual* (SHBG). Prima leagă testosteronul, a doua dehidrotestosteronul, pe care îi transportă spre celulele sexuale pe cale de maturare (în procesul de spermiogeneză), activîndu-le metabolismul.

— *LH* sau *hormonul luteotrop* este identic cu ICSH *(Interstitial cells stimulating hormone)* la bărbat. El are tot structură glicoproteică și la femeie induce ovulația, formarea și menținerea corpului galben al ovarului și probabil controlează secreția de progesteronă. La bărbat stimulează sinteza de *testosteron* (hormonul sexual masculin) de către celulele intestițiale Leydig (glanda endocrină a testiculului; glanda intestițială).

— *Prolactina (LTH)* este un polipeptid, care se aseamănă cu hormonul de creștere (STH). La unele specii prolactina stimulează secreția de progesteronă (luteină) a corpului galben. La om, inițiază și menține secreția

lactată (fig. 63). Alte acțiuni sînt mai puțin cunoscute.

— *Ocitocina* este un neurohormon secretat de *nucleul paraventricular* al hipotalamusului, iar *vasopresina*, de *nucleul supraoptic*. Ambii sînt octopeptide. Axonii acestor neuroni transportă granulele secretorii pe care le depozitează în lobul posterior al hipofizei (neurohipofiză). Proteina lor transportoare a fost numită *neurofizină*. Ei formează *tractul hipotalamo-hipofizar* (tractul supraoptico-hipofizar). Ocitocina stimulează contracția miometrului în timpul travaliului și lăuziei și declanșează eliminarea secreției lactate în glanda ma-

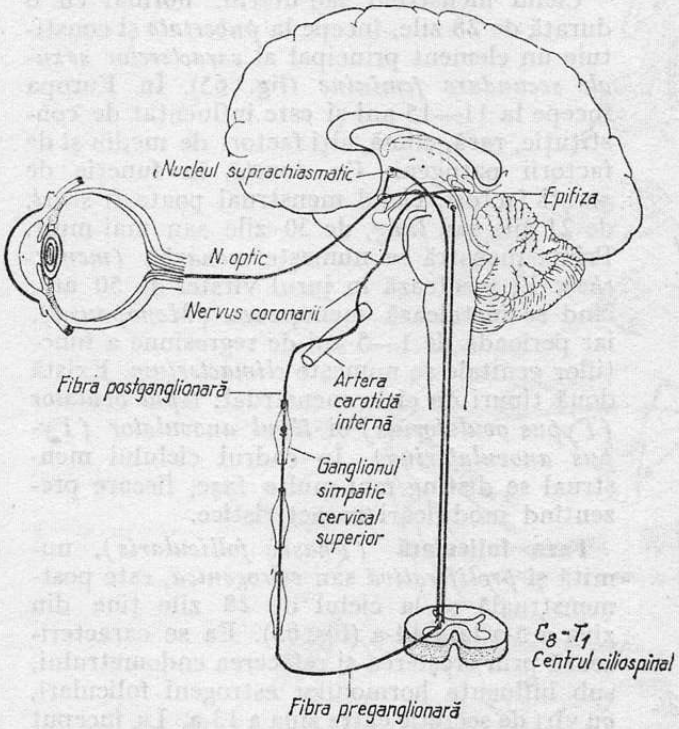


Fig. 61. — Influența epifizei și stimulilor luminoși asupra funcțiilor genitale.

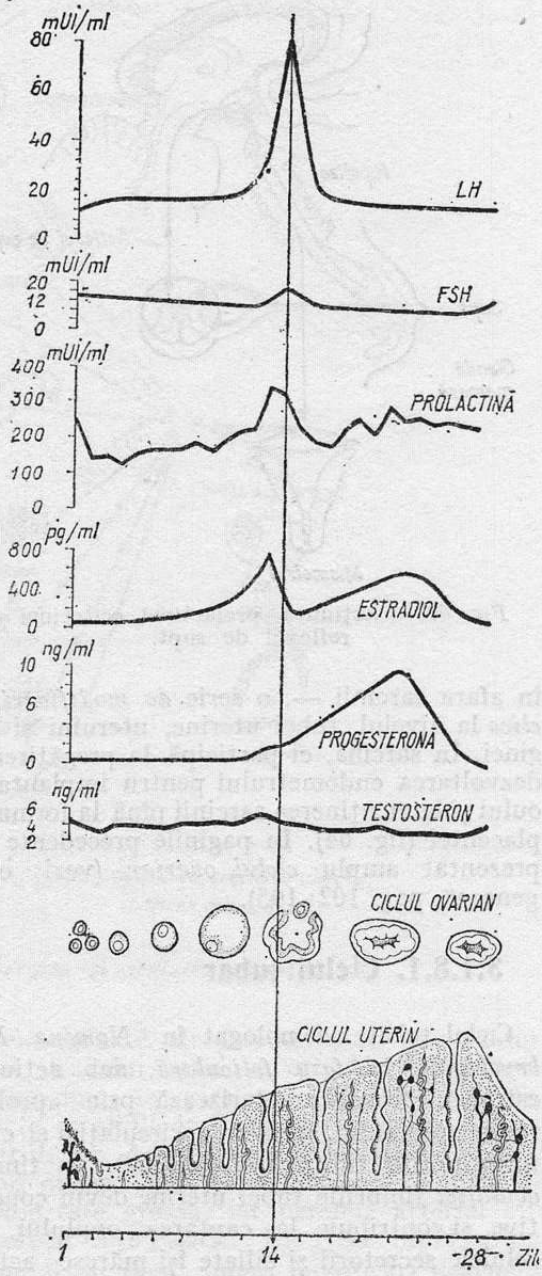


Fig. 62. — Concentrațiile hormonale în sînge, în cursul ciclului sexual feminin.

mară (fig. 63). Secreția ei este stimulată de actul nașterii în sarcina la termen, de dilatația colului uterin.

Estrogenii și *progesterona*, hormonii sexuali feminini secretați ciclic de ovar sub influența FSH și LH hipofizar, induc la rîndul lor —

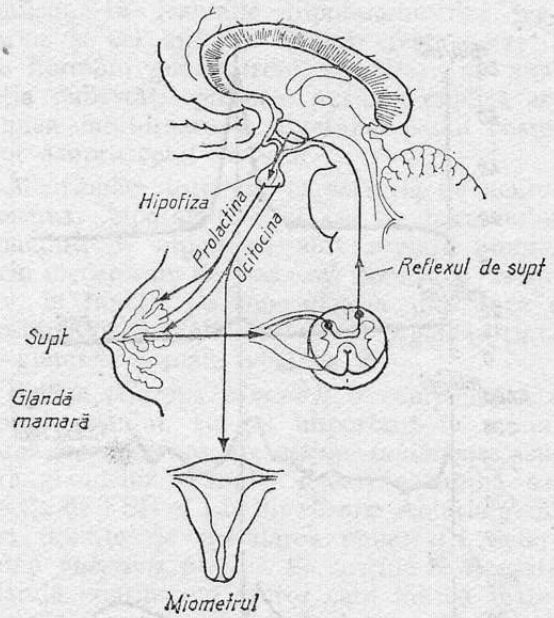


Fig. 63. — Acțiunea prolactinei, ocitocinei și reflexul de supt.

în afara sarcinii —, o serie *de modificări ciclice* la nivelul tubei uterine, uterului și vaginei. În sarcină, ei participă la pregătirea și dezvoltarea endometrului pentru implantarea oului și la menținerea sarcinii pînă la formarea placentei (fig. 64). În paginile precedente s-a prezentat amplu *ciclul ovarian* (vezi „ovogeneza", pag. 102; 105).

3.1.8.1. Ciclul tubar

Ciclul tubar, neomologat în *Nomina Embryologica*, în *faza foliculară*, sub acțiunea estrogenică, se caracterizează prin proliferarea epiteliului, activarea circulației și creșterea motilității tubare (fig. 64). În timpul *ovulației* fimbriile tubei uterine devin congestive și contribuie la captarea ovulului, iar celulele secretorii și ciliate își măresc activitatea. În *faza progesteronică* secreția de mucus, sinteza de glicogen și alți produși de către celulele epiteliului tubar, cresc.

3.1.8.2. Ciclul menstrual
(Cyclus menstrualis)

Ciclul menstrual sau uterin, normal cu o durată de 28 zile, începe la *pubertate* și constituie un element principal al *caracterelor sexuale secundare feminine* (fig. 65). În Europa începe la 11—15 ani și este influențat de constituție, rasă, climă, alți factori de mediu și de factorii patogeni. Ca *durată*, în funcție de acești factori, ciclul menstrual poate fi *scurt*, de 21 zile sau *lung*, de 30 zile sau mai mult. Prima menstră se numește *menarhă (menarche)*. El încetează în jurul vîrstei de 50 ani, cînd se instalează menopauza *(Menopausa)*, iar perioada de 1—5 ani de regresiune a funcțiilor genitale se numește *climacterium*. Există două tipuri de ciclu menstrual: *tipul ovulator (Typus ovulatorius)* și *tipul anovulator (Typus anovulatorius)*. În cadrul ciclului menstrual se disting mai multe faze, fiecare prezentînd modificări caracteristice.

Faza foliculară *(Phasis follicularis)*, numită și *proliferativă* sau *estrogenică*, este postmenstruală și la ciclul de 28 zile ține din ziua a 5-a la a 14-a (fig. 65). Ea se caracterizează prin creșterea și refacerea endometrului, sub influența hormonilor estrogeni foliculari, cu vîrf de secreție către ziua a 13-a. La început endometrul este subțire, cu epiteliul cubic și cu multe mitoze la nivelul epiteliului glandular. El crește în grosime de la 1,5 mm la 3—4 mm. Glandele endometrului cresc în lungime, dar rămîn drepte și tubulare, iar stroma este compactă în prima parte a acestei faze. În ultima parte a fazei foliculare, celulele epiteliului endometrial devin columnare și înainte de ovulație (ziua 14 + 1) endometrului i se disting trei straturi: *stratul compact*, situat la suprafață, *stratul spongios* și *stratul bazal*, profund (fig. 66).

Faza progesteronică sau **luteală** *(Phasis progesteronis; lutealis)*, numită și fază *secretoare*, are o durată de 13 zile. Sub influența progesteronei produsă de corpul galben, endometrul crește în grosime, devine edematos, iar glandele cresc în lungime și se spiralează, formînd convolute cu aspect caracteristic pe

secțiunea microscopică. Epiteliul glandular, după ovulație, columnar, devine ulterior cubic, celulele încărcîndu-se cu granule de glicogen. Celulele stromale ale stratului spongios își măresc dimensiunile și întreg stratul este edematos, în timp ce stratul bazal nu se hi-

endometrul este pregătit pentru implantarea blastocistului. Vîrful secreției de progesteronă corespunde zilelor 3—6 de la ovulație. Din ziua a 7-a secreția sa începe să crească și încetează în ziua 12—13. În faza progesteronică *arterele endometrului*, care iau naștere din ar-

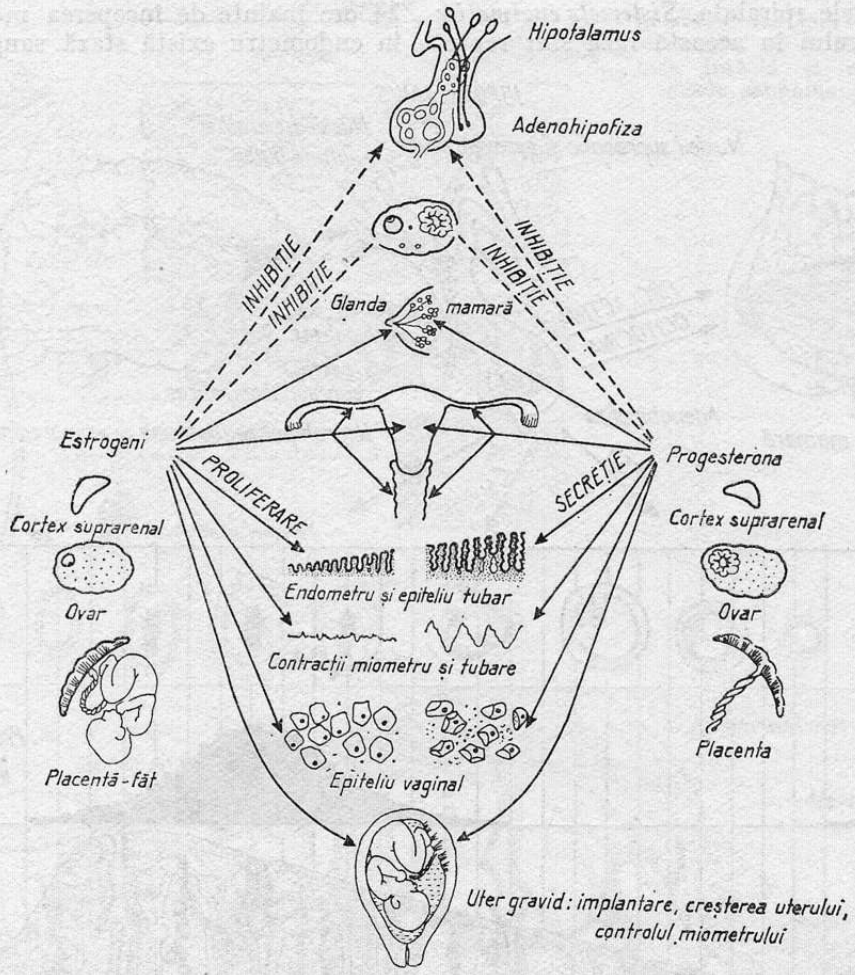


Fig. 64. — Acțiunea estrogenilor, progesteronei și reglarea secreției lor.

pertrofiază și este lipsit de edem. În ultima parte a acestei faze secreția glandulară este bogată în mucină și glicogen, iar celulele stromale (fibroblaști), prin creșterea citoplasmei se aseamănă cu celulele deciduale. Totodată crește în endometru numărul leucocitelor și al mononuclearelor mari — o caracteristică a acestei faze —, grosimea endometrului ajungînd la 6—7 mm. La cîteva zile după ovulație

terele arcuate ale miometrului, dau ramuri mici stratului bazal și, crescînd foarte mult în lungime, se spiralează (fig. 66). Ele sînt foarte sensibile la hormonii ovarieni și fluctuațiile lor. Au fost numite și *artere spiralate*, fiind dispuse paralel cu glandele. Tunica lor medie este groasă, iar peretele arterial este bogat în fibre elastice. Ele cresc rapid în lungime și, în final, suferă modificări degenera-

tive. Capilarele prezintă din loc în loc dilatații sinusoidale, numite greșit *lacuri venoase*. Densitatea capilară maximă este la nivelul plexului subepitelial și periglandular. *Venele* drenează sîngele din sinusuri și capilare și au dispoziție paralelă cu glandele. În lipsa fecundației ele suferă aceleași modificări degenerative cu arterele spiralate. *Sistemele enzimatice* ale endometrului în această fază sînt reprezentate de: oxidaze, dehidrogenaze și hidrolaze. Dintre acestea mai importante sînt: SDH, fosfataza alcalină și acidă, glucozo-6-fosfataza, ATP-aza, 5-nucleotidaza, fosforilaza, esteraza și colinesteraza.

Faza ischemică *(Phasis ischemica)* sau *premenstruală*, durează de la cîteva ore pînă la 24 ore înainte de începerea menstrei. Inițial în endometru există stază sanguină prin *va-*

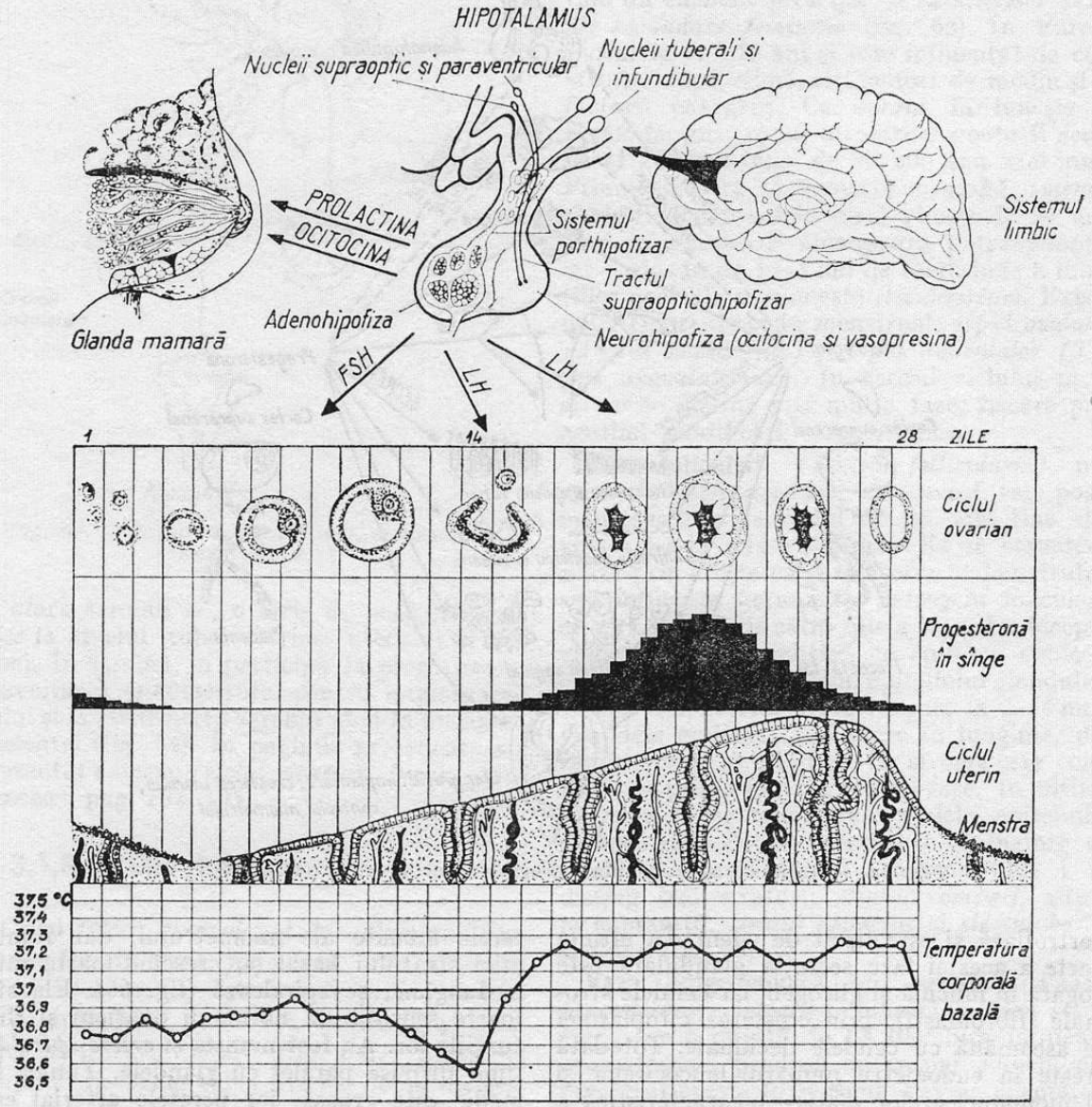


Fig. 65. — Reglarea ciclului ovarian și menstrual. Temperatura bazală a corpului în cadrul ciclului sexual feminin.

sodilatație, urmată imediat de *vasoconstricție* marcată și *ischemie*. Se crede că vasoconstricția este produsă de prostaglandinele sintetizate în cantitate mare în endometru sub influența progesteronei. Grosimea endometrului începe să scadă, glandele își golesc conținutul, crește infiltratul leucocitar (pseudoinflamație) și stratul funcțional al endometrului este pregătit pentru eliminare.

Faza menstruală *(Phasis menstrualis)* cu *menstra (Menses* sau *Catamenia)* poate fi considerată *semnul vizibil* al ciclului ovarian și

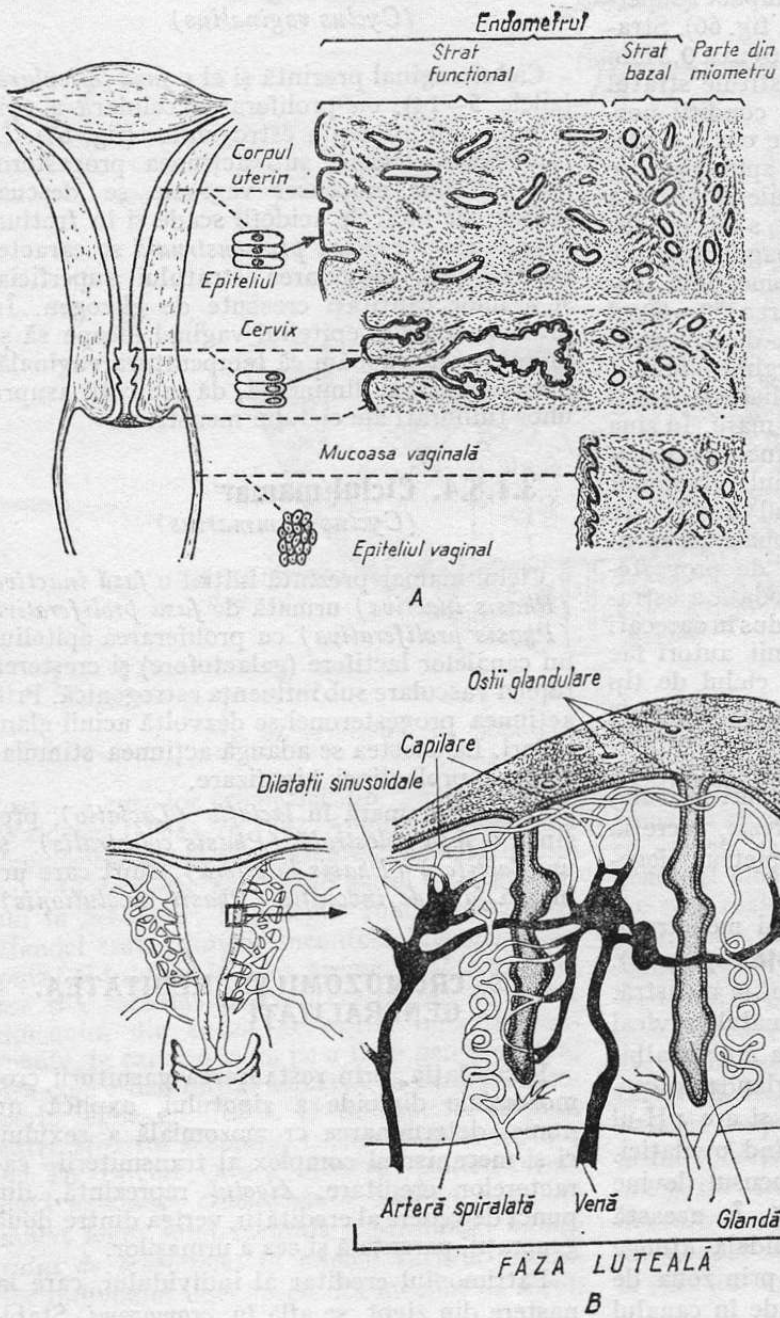


Fig. 66. — A = Endometrul și mucoasa vaginală — structură de ansamblu. B — Endometrul în faza luteală și menstruală — vasele sanguine și glandele.

uterin. Mucoasa uterină pregătită pentru sarcină, devenind *nefolositoare* în lipsa fecundației, se elimină prin menstruație *(Decidua menstruationis)*. Procesul este consecința modificărilor degenerative ale mucoasei uterine și ceea ce se elimină este *stratul funcțional* al endometrului format din stratul compact (superficial) și stratul spongios (fig. 65 și fig. 66). Stratul bazal al acestuia, cu grosime de circa 0,5 mm rămîne, nefiind eliminat. El constituie stratul regenerator al endometrului. În condiții normale, durata acestei faze este de circa 4 zile. După vasoconstricție, arterele spiralate se dilată, apar hemoragii interstițiale și necroza stratului compact. Concomitent s-au produs și tulburări ale procesului de coagulare și de permeabilitate a capilarelor endometrului. Într-o menstră normală se pierd circa 50—60 ml sînge și 10—60 mg Fe. În ziua a doua stratul funcțional este aproape în întregime eliminat sub formă de mici parcele epiteliale și detritusuri, hemoragia fiind mult mai mare. În ziua a 4-a de la începutul acestei faze, începe regenerarea endometrului din epiteliul glandular (fundul glandelor) și din stratul bazal care nu s-au eliminat. Cauzele hormonale ale menstruației sînt încetarea secreției de progesteronă de către corpul galben și totodată a estradiolului, acesta din urmă fiind produs în oarecari cantități și de *corpus luteum*. Unii autori fac distincție între menstruația din ciclul de tip ovulator, descris mai sus și cea din ciclul de tip anovulator, care în lipsa ovulației nu este supus influenței progesteronei, fenomen considerat patologic. În asemenea cazuri foliculul ovarian suferă fenomene de atrezie, secreția de estrogeni diminuă și endometrul degenerează.

Colul uterin, în cadrul ciclului menstrual, prezintă și el modificări caracteristice (fig. 66). Mucoasa cervicală însă nu se elimină la menstră. În primele 12 zile ale ciclului, canalul cervical este închis, secreția scăzută și cu mucus albicios. Din ziua 12—13 secreția glandelor cervicale crește, mucusul este palid și are pH-ul 7,8. În zilele 14—16, corespunzînd ovulației, canalul cervical se deschide, mucusul devine mai dens și prolabează în vagină. În această fază ejaculatul, și el de natură coloidală, ajunge în atingere cu mucusul cervical, prin zona de contact spermiile putînd pătrunde în canalul cervical. După ziua a 16-a canalul cervical se închide din nou sub acțiunea progesteronei, mucusul cervical fiind mai redus cantitativ și albicios.

3.1.8.3. Ciclul vaginal
(Cyclus vaginalius)

Ciclul vaginal prezintă și el o *fază foliculară*, (zilele 5—14), cu proliferarea celulară a epiteliului sub influența estrogenilor (fig. 67). În *faza postovulatorie*, sub acțiunea progesteronei epiteliul mucoasei vaginale se descuamează, iar indicele acidofil scade și în frotiuri apar leucocite. *Faza premenstruală* se caracterizează prin eliminarea stratului superficial și a unor cantități crescute de glicogen. În *faza menstruală*, epiteliul vaginal începe să se îngroașe. Menționăm că temperatura vaginală, măsurată zilnic dimineața, dă indicații asupra unor tulburări ale ciclului menstrual.

3.1.8.4. Ciclul mamar
(Cyclus mammarius)

Ciclul mamar prezintă inițial o *fază inactivă (Phasis inactiva)* urmată de *faza proliferativă (Phasis proliferativa)* cu proliferarea epiteliului canalelor lactifere (galactofore) și creșterea rețelei vasculare sub influența estrogenică. Prin acțiunea progesteronei se dezvoltă acinii glandulari. La acestea se adaugă acțiunea stimulatoare a prolactinei hipofizare.

Glanda mamară în *lactație (Lactatio)* prezintă o *fază colostrală (Phasis colostralis)* și una *lactiferă (Phasis lactifera)*, după care urmează *faza de involuție (Phasis involutionis)*.

3.1.9. CROMOZOMII ȘI EREDITATEA. GENERALITĂȚI

Fecundația, prin restaurarea garniturii cromozomiale diploide a zigotului, explică nu numai determinarea cromozomială a sexului, ci și mecanismul complex al transmiterii caracterelor ereditare. *Zigotul* reprezintă, din punct de vedere al eredității, veriga dintre două generații, parentală și cea a urmașilor.

Patrimoniul ereditar al individului, care ia naștere din zigot, se află în *cromozomi*. Stabi-

lirea rolului cromozomilor în transmiterea caracterelor ereditare a urmat o cale îndelungată și anevoioasă. În celula animală ei au fost studiați prima dată de Flemmings (1870), după formularea, în 1865, a *legilor eredității* de către Mendel. Termenul de „cromozomi" a

după cum este cunoscut, Hugo de Vries a emis *teoria mutaționistă* a evoluției, din care s-au inspirat adepții de astăzi ai teoriei neutraliste (antidarviniștii).

Pasul următor și decisiv pentru știința eredității l-au realizat, în prima decadă a seco-

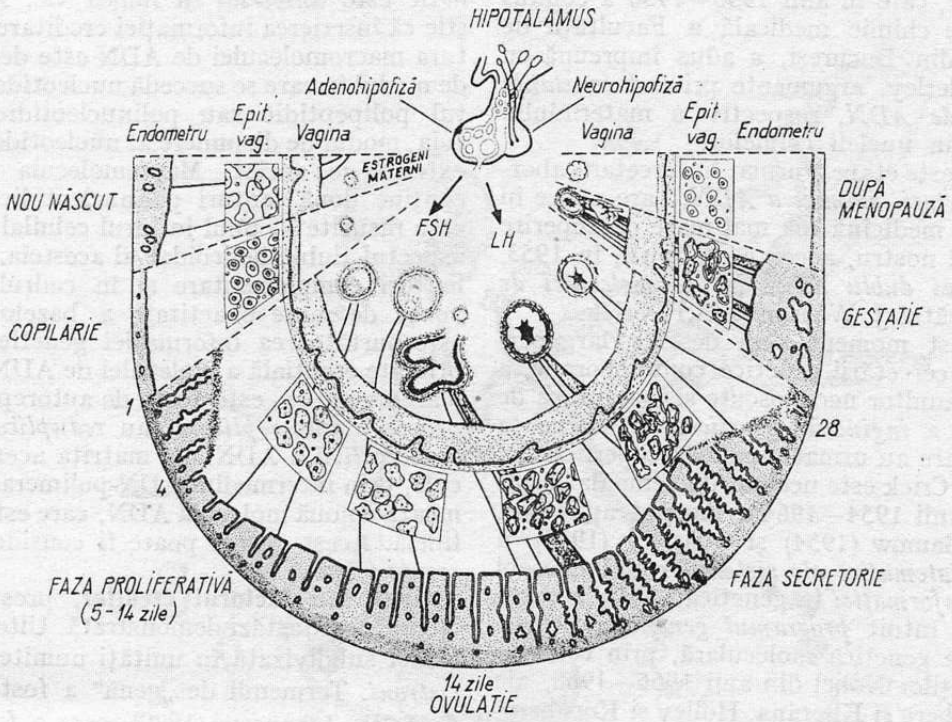


Fig. 67. — Privire de ansamblu asupra ciclului sexual feminin.

fost dat corpilor cromatici din nucleu, de W. Waldeyer (1888). În 1882, August Weismann a emis *teoria plasmei germinative*, pe care o deosebește de *somă*, subliniind astfel *rolul nucleului* în ereditate. Deși legile fundamentate de Mendel erau științific incontestabile, ele nu au putut fi înțelese în acea vreme. Însăși autorul lor și-a încheiat dezolat cercetarea în acest domeniu, din cauza nereușitei unor experimente, în care nu lucra pe o linie genetic pură, așa cum a fost inițial mazărea, la care a descoperit legile eredității. O descoperire majoră, către sfîrșitul secolului trecut, a fost aceea a lui Th. Boveri, care a observat pentru prima dată existența *cromozomilor omologi* și a formulat legea fundamentală a *constanței numărului de cromozomi* în nucleii tuturor celulelor indivizilor unei specii. La început de secol, lului nostru, Tschermak și Correns, prin confirmarea deplină a legilor mendeliene și odată cu aceasta se poate afirma că s-au pus bazele **geneticii moderne,** în care pînă în zilele noastre s-au realizat descoperiri și progrese uriașe, încununate de acordarea a numeroase premii Nobel. Tot în acea etapă W. Bateson a introdus termenul de „genetică" și a observat prima dată înlănțuirea *(linkage)* genelor, după care, în 1913, Th. Morgan a emis **teoria cromozomială a eredității.** Același autor a elaborat, prin descifrarea experimentală a dispoziției genelor, primele *hărți cromozomiale*, la *Drosophila melanogaster*. Lucrările lui Morgan au impulsionat dezvoltarea geneticii, căreia, din 1940 încoace, au început să i se precizeze **bazele moleculare** la care au contrinuit în acea perioadă, lucrările

lui Beadle și Tatum (1940), care au emis aserțiunea „o genă — o enzimă". O descoperire epocală a constituit-o stabilirea, în 1943, de către Avery și colaboratorii, a *rolului genetic al ADN*, care depozitează în molecula sa mesajul sau *informația genetică*. André Boivin de la Strasbourg, care în anii 1930—1936 a condus Catedra de chimie medicală a Facultății de Medicină din București, a adus împreună cu soții Vanderley, argumente privind *constanța cantității de ADN*, respectiv a materialului ereditar din nucleii celulelor.

După aceste etape a urmat în cercetare abordarea *structurii chimice a ADN*, care aduce în biologie și medicină cea mai mare descoperire a secolului nostru, aceea a stabilirii, în 1953, a *modelului dublu helicoidal al moleculei de ADN*, de către J. Watson și H.F. Crick.

Din acest moment s-au deschis larg perspectivele cercetării genetice contemporane, a dezlegării multor necunoscute și instaurării de mai tîrziu a *ingineriei genetice*. În secvența etapelor care au urmat după descoperirea lui Watson și Crick este necesar de semnalat faptul că în anii 1954—1964 a început aplicarea, de către Gamow (1954) și Quastler (1958) a *teoriilor matematice ale sistemelor*, și îndeosebi a *teoriei informației* în genetică. Prin aceasta Gamow a intuit *programul genetic*, descifrat ulterior de genetica moleculară, prin cercetările laureaților Nobel din anii 1966—1968, ale lui Nierenberg și Khorana, Holley și Kornberg. Pornind de la aceste idei, Francois Jacob numea ereditatea drept „ordinea ordinii biologice" versiunea ei contemporană fiind reprezentată de programul genetic. Specia și în cadrul ei fiecare individ are propriul său program genetic, care condiționează întreaga dezvoltare ontogenetică, cu caracterele morfologice, funcționale, durata vieții, inteligența și comportamentul, moartea celulară și procesele reparatorii etc. Modul de realizare îl constituie trecerea de la starea potențială sau prospectivă din *genotip* la realizarea concretă a organismului ca *fenotip*, prin interacțiunea cu factorii de mediu sau peristaza.

Echilibrul lumii vii și esența fenomenelor ereditare, avînd la bază dialectica dintre permanență și variație, dintre identitate și deosebire, face ca orgnismele vii să nu poată fi considerate niciodată separat de semnificația lor adaptativă (Fr. Jacob). Programul genetic are la bază **codul genetic** ce cuprinde totalitatea tripletelor de nucleotide sau **codonii,** formați, la rîndul lor, de bazele azotate din molecula de ADN. Bazele azotate purinice sînt: adenina (A) și guanina (G), iar cele pirimidinice: timina (T) și citozina (C). Codul genetic este *universal* în lumea vie. Astăzi se știe că înscrierea informației ereditare în structura macromoleculei de ADN este dependentă de modul în care se succedă nucleotidele în lanțul polipeptidic sau polinucleotidic al acestuia, modul de dispunere al nucleotidelor fiind extrem de variat. Macromolecula de ADN conține două lanțuri polinucleotidice subțiri, care răsucite — unul în jurul celuilalt —, dau aspectul dublu-helicoidal al acesteia. Ele sînt lanțuri complementare și în cadrul lor secvența de mare exactitate a bazelor azotate este purtătoarea informației genetice. O proprietate esențială a moleculei de ADN, pe care o are numai ea, este aceea de autoreproducere, proces numit *replicare* sau *reduplicarea semiconservativă* a ADN. Pe matrița acestei molecule, prin intermediul ADN-polimerazei se formează o nouă moleculă ADN, care este copia ei fidelă. Acest proces poate fi considerat drept *esența vieții*.

Gena sau **factorul ereditar,** presupusă de Mendel, este astăzi demonstrată. Ulterior, gena a fost subdivizată în unități numite tehnic și *cistroni*. Termenul de „genă" a fost introdus de L.W. Johansen (1909), care a folosit totodată și noțiunea de *genotip*, prin care înțelegea constelația genetică a unui organism și cea de *fenotip*, expresia exterioară, concretă, a genotipului. Gena reprezintă un segment din macromolecula dublu-helicoidală a ADN, în care genele sînt dispuse în secvență lineară. Genele sînt unități materiale, cu funcție specifică de formare a polipeptidelor din structura proteinelor. Ele transmit, prin intermediul **celulelor sexuale,** patrimoniul ereditar parental, la urmași. În ultimă instanță, genele intervin în transmiterea acestor caractere prin determinarea **modului de sinteză a proteinelor** structurale, funcționale (enzime) și reglatoare, în toate celulele unui organism (fig. 68). Ele controlează fenotipul celulelor, țesuturilor organelor și organismului în totalitate, tocmai prin determinarea la nivelul acestora, a tipului

de sinteză proteică. Variațiile genotipului se produc datorită *duplicării cromozomilor* și *recombinării* materialului genetic în procesul de *crossing-over* al meiozei celulelor germinale, care pot avea ca expresie însăși mutațiile genice și cromozomiale.

sau *translație*, care *au devenit „dogma centrală a biologiei moleculare"*:

$$ADN \xrightarrow{\text{Transcriere}} ARN_m \xrightarrow{\text{Traducere}} \text{Proteină}$$

Secvența genică sau nucleotidică din ADN este transcrisă într-o secvență complementară de

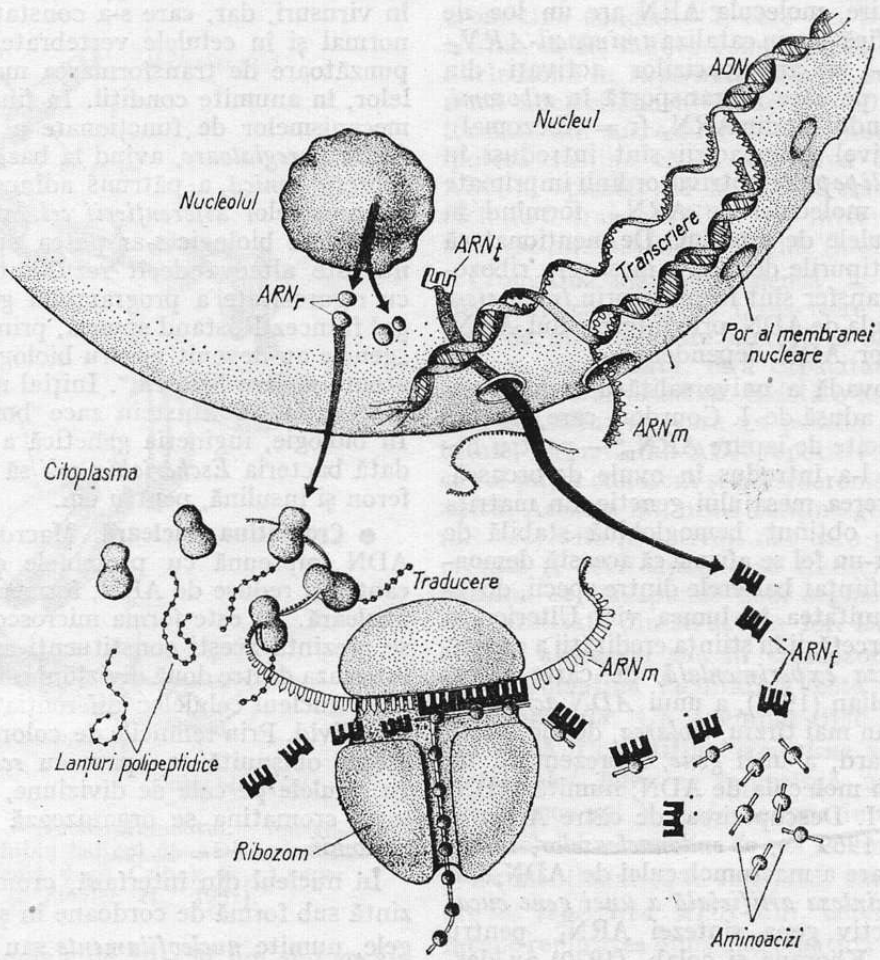


Fig. 68. — Sinteza de proteine în celulă (din Bacon și Niles, 1983, după Gray's Anatomy).

Transmiterea informației genetice de la molecula ADN din nucleu, la *ribozomii* din citoplasmă — *sediul sintezei de proteine*, descoperiți la microscopul electronic de George E. Palade, elevul lui Rainer, la Facultatea de Medicină din București, se realizează prin două procese complexe de: *transcriere* și *traducere* ARN_m (m = mesager, mobil) intuit în 1961 de Fr. Jacob și J. Monod, care au emis totodată conceptul reglării expresiei genelor și de organizarea lor în *operoni*. ARN_m, a cărui existență reală a fost demonstrată de Spiegelman, este o moleculă cu viață scurtă. Fiecare moleculă de ARN_m corespunde genei din ADN pe care a transcris-o. El străbate porii membranei

nucleare și ajunge în citoplasmă, unde constituie matrița sau cadrul de citire a informației genetice, de către ARN_t (t = transfer) sau solubil. Respectiv, *codonii* sau tripletele de baze azotate din molecula de ARN_g sînt recunoscuți sau citiți de *anticodonii* sau tripletele complementare din molecula ARN_t. Pe lîngă locul de citire, molecula ARN are un loc de legare specifică — prin cataliza *aminoacil-ARN$_t$-sintetazei* —, a amonoacizilor activați din citoplasmă, pe care îi transportă în *ribozomi*, formați la rîndul lor din ARN_r (r = ribozomal). La acest nivel aminoacizii sînt introduși în *lanțul de polipeptide* potrivit ordinii imprimate de matrița moleculei de ARN_m, formînd în final moleculele de **proteine.** De menționat că toate trei tipurile de ARN: mesager, ribozomal și de transfer sînt formate prin *transcriere* de pe molecula de ADN, prin intermediul ARN-polimerazelor ADN dependente.

Prima dovadă a universalității codului genetic a fost adusă de J. Gourdon, care, izolînd din reticulocite de iepure ARN_m — pentru hemoglobină, l-a introdus în ovule de broască. Prin traducerea mesajului genetic din matrița ARN_m s-a obținut hemoglobină stabilă de iepure. Într-un fel se afirmă că această demonstrare a desființat barierele dintre specii, dovedind continuitatea în lumea vie. Ulterior, o treaptă a cercetării în știința eredității a constituit-o *sinteza experimentală*, de către Kornberg și Goulian (1967), a unui *ADN activ biologic* și un an mai tîrziu, *izolarea*, de Beckwith de la Harvard, a unei *gene*, reprezentînd un segment din molecula de ADN, numită ADN-polimeraza I. Descoperirea, de către Arber și Sinn — în 1969 —, a *endonucleazelor*, bisturiile de clivare a macromoleculei de ADN, împreună cu *sinteza artificială a unei gene eucariote*, respectiv gena sintezei ARN_t pentru alanină, de Khorana și colab. (1970) au deschis perspectiva ingineriei genetice. În același an, Temin și Mizutani, precum și Baltimore, descoperă *reverstranscriptaza ARN*, enzima ce intervine în sinteza ADN din molecula de ARN. S-a demonstrat astfel prima abatere de la dogma centrală a biologiei. La acestea se adaugă *izolarea* și *transferul de gene*, prin metode de inginerie genetică, de la eucariote la bacterii (procariote), cu obținerea de produși specifici, corespunzători genei transplantale, ca: insulină, interferon, hemoglobină etc., fapt care zguduie barierele dintre specii. Sinteza *in vitro* și reconstruirea de ADN recombinat, cît și cercetarea secvențializării moleculelor de ADN și ARN, au contribuit la *descifrarea* cu exactitate a informației ereditare înscrisă în aceste molecule. În ultimii ani (1982) s-a deschis cîmpul cercetării *oncogenelor*, găsite mai întîi în virusuri, dar, care s-a constatat că se află normal și în celulele vertebratelor, fiind răspunzătoare de transformarea malignă a celulelor, în anumite condiții. În final, dezlegarea mecanismelor de funcționare a *genelor structurale* și *reglatoare*, avînd la bază procesele de *represie genică*, a pătruns adînc în precizarea mecanismelor *diferențierii celulare*. Din punct de vedere biologic s-ar putea spune că viața nu este altceva decît rezultanta îndeplinirii cu rigurozitate a programului genetic. Biologul francez Rostand spunea, printre altele, că: „genele au devenit pentru biologi ceea ce sînt atomii pentru fizicieni". Inițial nu s-a știut că în ecuația lui Einstein zace bomba atomică. În biologie, ingineria genetică a pus deocamdată bacteria *Escherichia coli* să fabrice interferon și insulină, pentru om.

● **Cromatina nucleară.** Macromoleculele de ADN împreună cu proteinele din nucleu și cantități reduse de ARN, formează cromatina nucleară. Ea este forma microscopică sub care se prezintă acești constituenți ai nucleului în interfaza dintre două diviziuni celulare, precum și în nucleul celulelor diferențiate care nu se mai divid. Prin tehnicile de colorație de microscopie obișnuită ea apare cu *reacție bazofilă*. În celulele pe cale de diviziune, prin condensare, cromatina se organizează formînd *cromozomii*.

În nucleul din interfază, cromatina se prezintă sub formă de cordoane în șiruri de mărgele, numite *nucleofilamente* sau *filamente nucleohistonice* (fig. 69). Acestea sînt formate dintr-un dublu helix de ADN și histone, avînd lungimea de milimetri sau centimetri dacă sînt desfăcute. În cromatina izolată, studiată *electronomicroscopic*, s-a observat că nucleofilamentele se prezintă sub formă de structuri nucleozomale, groase de 20—30 mm, încărcate cu histone și de filamente subțiri, lipsite de histone, cu grosimea de 2—3 nm. Filamentele subțiri, corespund formei speciale de *cromatină activă*, la nivelul căreia se face *transcrierea*. În

raport cu structurile nucleozomale ele sînt însă în proporție mai redusă, în legătură probabil cu rata de sinteză de proteine în celulă. Se apreciază că în cele mai multe celule eucariote, în momente de timp precise, transcrie doar 0,5—6 % din ADN-ul nuclear, acestea reprezentînd *secvențele active* de ADN.

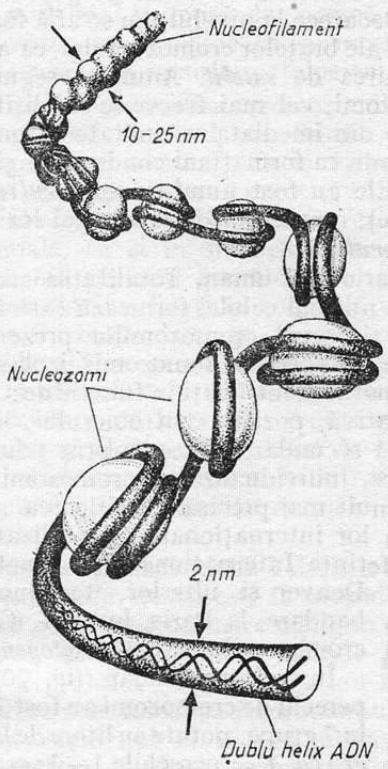


Fig. 69. — Nucleofilamentul, nucleozomii și dublu helixul de ADN în interfază (schemă după Czihak G., Langer H. și Ziegler H., 1981).

Nucleofilamentele de 20—30 nm sînt încărcate cu *histone*, proteine nucleare bazice. În funcție de greutatea moleculară și conținutul în lizină sau arginină, în prezent se cunosc 5 clase principale de histone: H_1, H_2A, H_2B, H_3 și H_4, cu greutatea moleculară între 21 000 și 11 300 daltoni. Cu excepția lui H_1, din restul histonelor, cîte două molecule formează (chiar fără ADN) complexe octamerice de 10 nm. *Octamerele histonice* se leagă pe distanțe de circa 200 perechi de nucleotide de dublu helixul de ADN, alcătuind *structurile nucleozomale* sau *nucleozomi* (fig. 69). Pe fiecare octamer ADN-ul se spiralează de 1—2,5 ori, după care trece pe următorul ș.a.m.d. Se consideră că spiralarea repetată a ADN în jurul octamerelor *reduce la 1/5 lungimea* moleculei de ADN. H_1 nu participă la formarea de nucleozomi și cantitatea în care se află suferă variații semnificative, procente relativ mari găsindu-se în cromatina condensată, care nu transcrie. Se afirmă că H_1 induce compactarea mai multor nucleozomi în *supernucleozomi* („superbeads") și că nucleofilamentele de 20—30 nm ar fi formate din succesiuni de supernucleozomi. O ipoteză susține că în activarea genelor din ADN-ul spiralat de la nivelul nucleozomilor, făcîndu-l transcriptibil, ar interveni *proteinele nucleare nehistonice*, acide (hertone).

Cromatina mai puțin densă la fluxul de electroni, capabilă de transcriere pentru sinteza de proteine este numită și *eucromatină*, iar cea condensată, fără capacitate de transcriere, *heterocromatină*. Există o heterocromatină constitutivă, care nu posedă gene structurale, formată din ADN repetitiv sau satelit, cu rol puțin cunoscut și heterocromatina *facultativă*. Aceasta din urmă conține gene structurale *represate* (inactive), dar care pot fi derepresate și deci capabile să transcrie. În cromozomi ea corespunde unor segmente heterocromatinizate din structura lor. După cum se află în autozomi sau în cromozomii sexuali, heterocromatina facultativă este *autozomală* și *gonozomală*. Un exemplu tipic al acesteia din urmă îl constituie *cromatina sexuală* sau *corpusculul Barr*, ce reprezintă unul din cei doi cromozomi X, heterocromatinizat, din nucleul celulelor somatice de sex feminin.

De menționat că în *interfază*, cînd în nucleu are *loc replicarea ADN-ului*, heterocromatina începe replicarea după eucromatină (vide infra).

● **Cromozomii** (*Chroma*=culoare, lb. greacă) sînt o formă de înaltă compactare (condensare) a cromatinei în celula pe cale de diviziune. Ei pot fi observați și studiați la microscopul optic în *metafaza* diviziunii celulare, prin tehnici de colorare și bandare sau cercetați electronomicroscopic.

Din cauza compactării (condensării) pronunțate a ADN, prin încărcare cu proteine histonice, în cromozomi nu pot fi active ADN și ARN-polimerazele, fapt care traduce lipsa

replicării și a transcrierii în nucleul de diviziune. Gradul de compactare al ADN reiese din raportul dintre lungimea medie a cromozomului uman, de 10 nm, și lungimea filamentului nucleohistonic din interiorul său, care este în medie de 73 nm. Aceasta corespunde unui factor de scurtare de $1{,}3 \cdot 10$ (Czihak, Langer și Ziegler, 1981). Totodată, un cromozom uman metafazic este de 50—200 ori mai gros decît un filament gros nucleohistonic.

Cromozomul metafizic este format din două *cromatide* identice, fiecare cromatidă reprezentînd o moleculă de ADN. Cele două cromatide sînt unite în regiunea numită *centromer*. Un centromer conține doi *kinetocori* (unul pentru fiecare cromatidă), care, electronomicroscopic, au forma de disc. Extremitățile cromatidelor se numesc *telomere*. În funcție de poziția centromerului cromozomii au fost împărțiți în: *metacentrici* — cu brațele aproximativ egale; *submetacentrici*, cu brațele inegale — două lungi și două scurte; *acrocentrici* — cu centromerul aproape de una din extremitățile cromatidelor — brațele scurte fiind abia vizibile și *telocentrici*, cu centromerul la extremitatea cromatidelor, aceștia fiind însă, anormali rezultați prin ruperea unui cromozom la nivelul centromerului. Brațul scurt al cromozomului s-a convenit să fie notat cu „p", iar brațul lung cu „q".

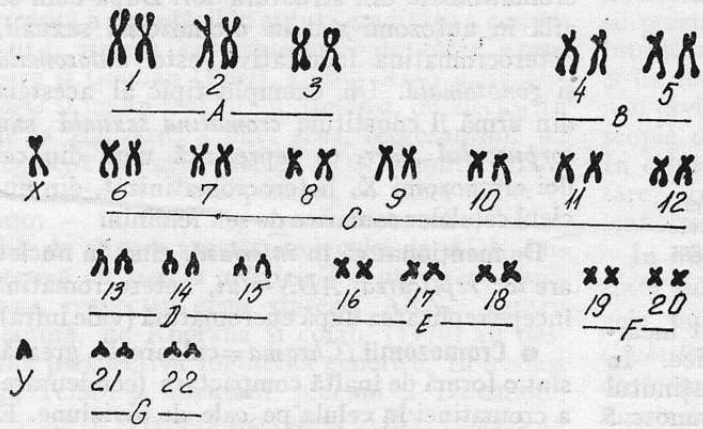


Fig. 70. — Cariotipul uman.

Perechile de cromozomi omologi din nucleii celulelor diploide umane sînt numerotate de la 1 la 23, cromozomii mari primind numerele mici. Dintre cromozomii umani, perechile 1—3 și 16—17 sînt metacentrici, perechile 4—12 submetacentrici, iar 13—15 și 21—22 sînt acrocentrici. Cromozomii acrocentrici prezintă la nivelul brațelor o constricție secundară, situată în vecinătatea centromerului. Această constricție constituie locul de formare a *nucleolului* la sfîrșitul diviziunii nucleului, fapt pentru care a fost numită *organizator nucleolar*. Deoarece la nivelul său se află foarte mici resturi ale brațelor cromozomului, ea a primit și denumirea de *satelit*. Anumite segmente din cromozomi, cel mai frecvent sateliții din regiunile din imediata vecinătate a centromerului, rămîn ca formațiuni condensate și în interfază. Ele au fost numite *cromocentri* (heteropicnoze), cromatina de la nivelul lor fiind *heterocromatină*.

● **Cariotipul uman.** Totalitatea cromozomilor din nucleul celulei formează cariotipul, numărul și forma cromozomilor prezentînd caractere de specie. Cromozomii izolați din cariotip pot fi identificați în funcție de: lungimea lor relativă, poziția centromerului, lipsa constricției secundare. Recent, prin tehnicile de bandare, individualizarea cromozomilor a devenit mult mai precisă. Clasificarea și nomenclatura lor internațională s-a realizat în 1960 la Conferința Internațională de genetică de la Denver și ulterior, terminologia de bandare, la Paris, în 1971. Cu studiul cromozomilor se ocupă *citogenetica*.

În cariotipul uman (fig. 70), cele 23 perechi de cromozomi au fost împărțite în 7 grupe, notate cu litere de la A la G: *grupa A* = perechile 1—3; *grupa B* = perechile 4—5; *grupa C* = perechile 6—12; *grupa D* = perechile 13—15; *grupa E* = perechile 16—18; *grupa F* = perechile 19—20 și *grupa G* = cu perechile 21—22. Cromozomul sexual X, după formă și mărime este atașat grupei C, iar Y, grupei G.

Studiul cariotipului se realizează pe *limfocite* în cultură. Acestea se izolează din sînge prelevat și heparinizat, după care se cultivă și cu fitohemaglutinină se induc diviziunile mitotice, care sînt blocate în metafază prin colchicină. Cînd rezultatele nu sînt concludente se apelează la culturile de *fibroblaste* din piele, dar cu tehnică mai dificilă și durată de timp prelungită sau la celule din măduva osoasă. În *etapa prena-*

tală, de mare importanță clinică, studiul cromozomilor se realizează pe celule prelevate prin *amniocenteză* și apoi cultivate, metodă tot mai larg folosită în prezent. Amniocenteza prezintă însă riscul de 0,5 % de a produce complicații, fapt pentru care se încearcă, recent, punerea la punct a tehnicii de prelevare de *vilozități coriale*, ceea ce permite explorarea genetică în etape mult mai timpurii de sarcină și probabil în viitor va deschide calea încercărilor de *terapie genică* în cazurile patologice.

Identificarea și analiza cromozomilor din cariotip, privind numărul, morfologia, structura lor genică și abaterile de la forma normală, sînt de mare interes practic, în primul rînd în investigarea și diagnosticarea bolilor cromozomiale, ca și în medicina preventivă, prin examenul și sfatul genetic. De asemenea, cromozomii sînt analizați în tumorile benigne și maligne, în bolile de sînge, teratogeneză, în medicina legală — pentru stabilirea paternității —, la identificarea sexului genetic sau a unui descendent în arborele genealogic, în studiul onto- și filogenezei — legat de evoluția speciilor, studiul mutațiilor și în întreaga cercetare genetică — în condiții normale sau experimentale.

● **Bandarea cromozomială.** Tehnicile de *bandare cromozomială*, dezvoltate în ultimele două decade, au constituit un mare cîștig în studiul cariotipului, devenind astăzi metode curente în genetica practică (fig. 71). Ele au înregistrat progrese prin folosirea fluorocromului chinacrină și examenul în lumină ultravioletă, care evidențiază, la nivelul cromozomilor, *benzile Q* (quinacrine), metodă introdusă de Caspersson și colab., în 1969—1970. *Benzile G*, obținute prin coloratia Giemsa, sînt asemănătoare benzilor Q. Singura deosebire este lipsa fluorescenței strălucitoare de la nivelul cromozomului Y, care, prin bandarea Q, este pusă în evidență și în nucleul în interfază, tehnica devenind complementară celei de evidențierea cromatinei sexuale (corpusculul Barr). Bandarea G a rămas metodă de rutină deoarece examenul cromozomilor se realizează la microscopul obișnuit și nu cere existența unui microscop de fluorescență. *Benzile R* (inverse sau reversibile), obținute prin coloratia Giemsa după tratarea termică a cromozomilor, se folosesc ca alternativă a benzilor Q și G, care, prin această tehnică, devin slab colorate față de benzile R, care sînt alcătuite din gene structurale. Faptul că extremitățile brațelor cromozomilor sînt bine evidențiate prin bandarea R, metoda face posibilă diagnosticarea cu ușurință a delețiilor terminale și altor modificări cromozomiale structurale. *Benzile C* sînt regiuni din vecinătatea centromerului formate din cromatină constitutivă (ADN repetitiv).

Prin metodele de mai sus, pe cromozomii umani metafazici, s-au evidențiat 320—554 benzi. În prezent există laboratoare în care, prin metode perfecționate, se identifică peste 800 benzi și subbenzi. Ele au contribuit la identificarea cu ușurință a tuturor perechilor de cromozomi, la lărgirea cunoașterii cariotipului unei specii, cît și la adîncirea topografiei moleculei de ADN în cromozomi. S-a constatat astfel că variațiile fluorescenței la bandare constituie particularități individuale, constante și transmisibile la descendenți.

Prin tehnicile de bandare s-a constatat că genomul la urangutan prezintă 500 de benzi, care se întîlnesc totodată la gorilă, cimpanzeu și om. Dintre acestea, circa 98% se pot omologa la om. S-a mai găsit că brațul lung al cromozomului 9 la cimpanzeu este omolog celui al cromozomului 5 la om. În plus, la gorilă, cimpanzeu și om, o particularitate comună și foarte importantă pentru *evoluția hominidelor*, o constituie fluorescența puternică de la nivelul cromozomului Y. Ea nu se observă la urangutan, ceea ce înseamnă o *regresiune secundară*. Pe de altă parte, se consideră că prin proces de *fuziune cromozomială*, cromozomul metacentric 2 de la om a luat naștere din doi cromozomi acrocentrici de la maimuță.

În cariotipul uman, cromozomii omologi ai unui individ prezintă variante morfologice caracteristice (heteromorfism), *fără semnificație clinică*, traduse și în variabilitatea benzilor. Acestea, obișnuit, sînt considerate **variante normale.** Ele se întîlnesc frecvent: la nivelul brațelor scurte ale cromozomilor 13—15 și 20—21; în regiunea centromerelor cromozomilor 3 și 4; la nivelul sateliților sau constricțiilor secundare ale cromozomilor 1, 9, 16 și pe brațele lungi ale cromozomului Y.

În condiții patologice, cariotipul uman prezintă *aberații* sau *anomalii cromozomiale* numerice și structurale, cu multiple manifestări clinice.

În evoluție nu s-a constatat o legătură directă între cantitatea de ADN din nucleu și gradul înalt de organizare al organismelor animale, deoarece unele păsări au de 80 de ori mai mult ADN decît omul. Se consideră totuși că în scara evoluției, cantitatea de ADN s-a mărit, pe două căi: prin creșterea întregului genom și prin *duplicarea cromozomilor*, care este rezultatul replicării moleculei de ADN

● **Replicarea semiconservativă a ADN** reprezintă reacția cea mai importantă din lumea vie, datorită rolului ei în *reproducerea sexuată*, al *înmulțirii* celulelor unui organism și odată cu aceasta a *transmiterii caracterelor ereditare*

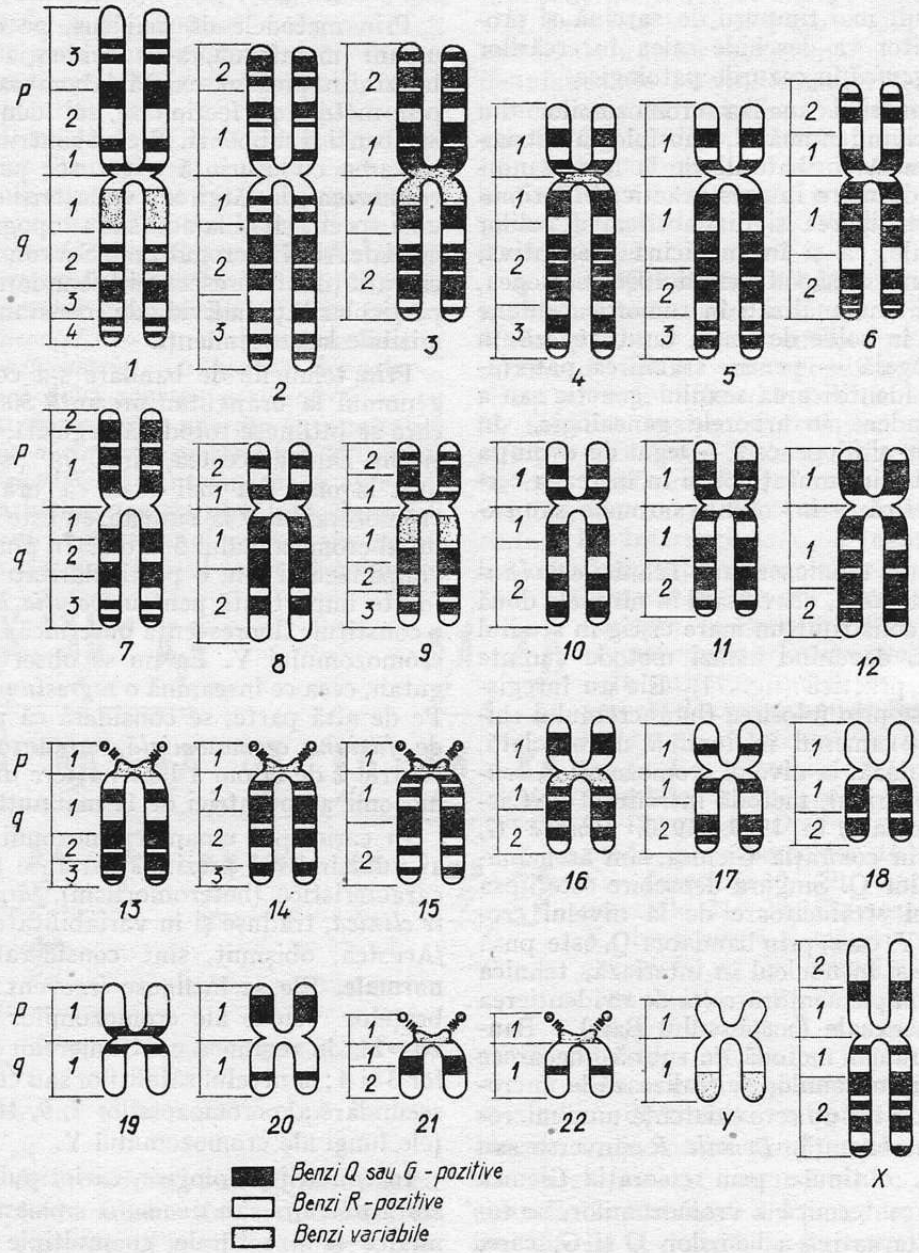


Fig. 71. — Benzile Q, R și variabile ale cromozomilor umani în metafază (Conferința de la Paris, 1971).

în șirul generațiilor de urmași. Ea constituie astfel elementul de *continuitate* al vieții speciilor și indivizilor acestora. În reproducerea sexuată, prin *meioză*, replicarea ADN stă la baza formării gameților, iar în *mitoză* este substratul diviziunii celulelor somatice. Rezultatul replicării este sinteza din una moleculă ADN a două molecule, deci al *duplicării cromozomilor* ce se distribuie în mod egal celor două celule fiice. Înainte de replicare cromozomii erau *monocromatidici* și după replicare conțin cîte *două cromatide* (dicromatidici). ADN fiind purtătorul informației ereditare, prin replicare informația genetică se transmite descendenților. Cu procesele intime ale replicării se ocupă *biologia moleculară*. Raportată în timp, replicarea se desfășoară în **interfaza** sau faza S a ciclului celular.

Ca mecanism, replicarea constă, în general, în separarea celor 2 lanțuri polipeptidice (catene) ale dublu helix-ului moleculei de ADN și sinteza complementară pe *matrița* fiecărui lanț astfel separat, precum desfacerea unui fermoar, a unui nou lanț polipeptidic, rezultînd 2 molecule ADN (fig. 72). Din aceasta reiese caracterul semiconservativ al replicării. În momentul replicării molecula de ADN nu este liniară, ci, după cum s-a arătat, este supraspiralizată la nivelul *complexelor nucleozomale* (vezi cromatina nucleară). De aceea replicarea începe cu separarea ADN de histone, după care urmează despiralizarea celor 2 lanțuri polinucleotidice și replicarea propriu-zisă. Sinteza ADN în timpul replicării este un proces complex, mediat de *ADN-polimeraze* și *ADN-ligaze*. Okazaki și colab.

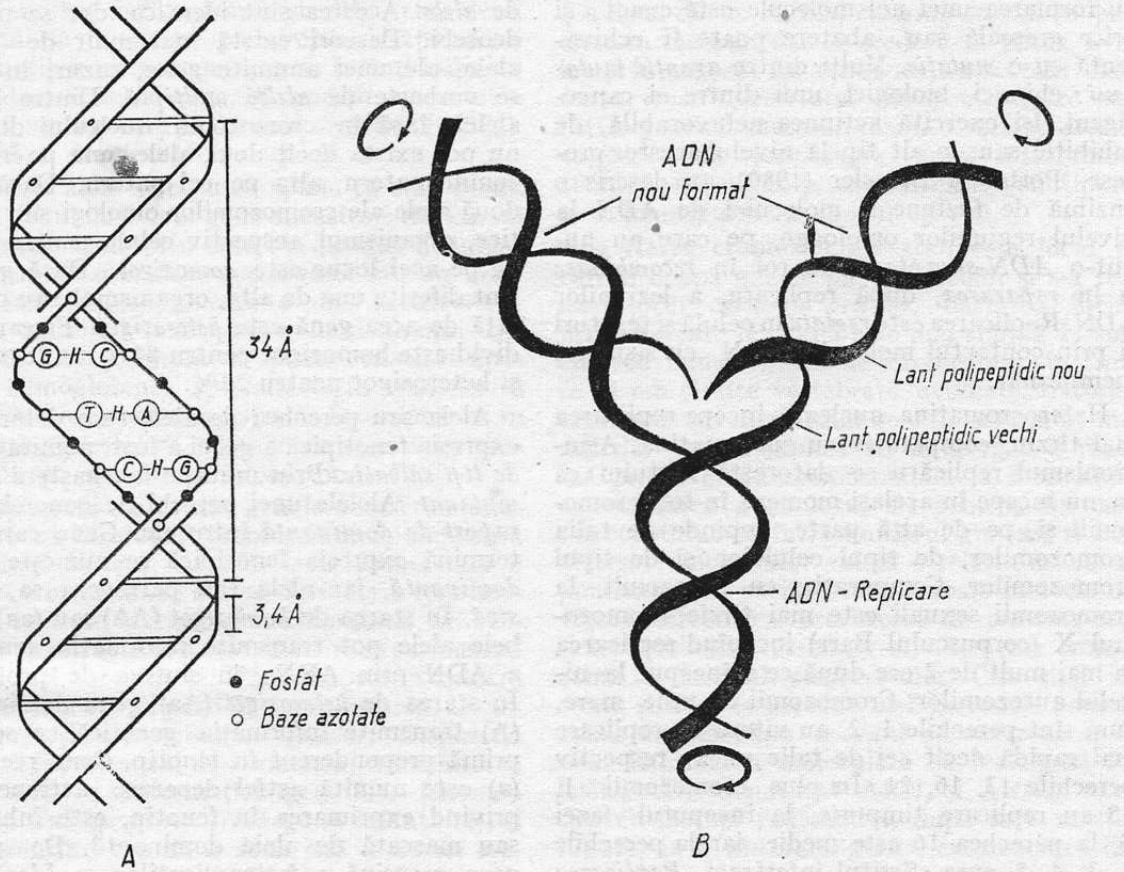


Fig. 72. — A = Molecula de ADN simplificată după modelul lui Watson și Crick (1953). B = Replicarea semiconservativă a ADN (din Schumacher).

(1968) au arătat că mecanismul replicării este discontinuu. El nu decurge de la un capăt la altul, ci se realizează pe segmente mici de 1 000—2 000 nucleotide, numite și *fragmente Okazaki*. Odată începută, ea nu se mai oprește, pînă nu s-a produs *dedublarea cromozomului*. Replicarea funcționează ca un *ceas biologic*. Mecanismul copierii matriței de ADN cu formarea unei noi molecule este exact și orice greșeală sau abatere poate fi echivalentă cu o *mutație*. Mulți dintre *agenții mutageni*: chimici, biologici, unii dintre ei cancerigeni, își exercită acțiunea nefavorabilă, de inhibiție sau de alt tip la nivelul acestor procese. Porter și Dressler (1980) au descris o enzimă de fuziune a moleculei de ADN la nivelul regiunilor omoloage, pe care au numit-o *ADN-sinaptază*, cu rol în *recombinare* și în *repararea*, după replicare, a leziunilor ADN. Replicarea este *reglată* în celulă și țesuturi și prin contactul moleculei ADN cu sistemul membranar.

Heterocromatina nucleară începe replicarea mai tîrziu, comparativ cu eucromatina. Asincronismul replicării se datorește faptului că ea nu începe în același moment în toți cromozomii și, pe de altă parte, depinde de talia cromozomilor, de tipul celulelor și de tipul cromozomilor. Comparativ cu autozomii, la cromozomii sexuali este mai tîrzie, cromozomul X (corpusculul Barr) începînd replicarea la mai mult de 2 ore după ce a început la nivelul autozomilor. Cromozomii de talie mare, cum sînt perechile 1, 2, au viteza de replicare mai rapidă decît cei de talie mică, respectiv perechile 13, 16, 21. În plus, cromozomii 1, 15 au replicare timpurie, la începutul fazei S, la perechea 16 este medie, iar la perechile 2, 3, 4, 5, spre sfîrșitul inferfazei. *Replicarea ADN-ului este mai scurtă în fazele timpurii ale embriogenezei.*

Din cele de mai sus reiese că replicarea ADN este de fapt *autoreplicare*.

• **Genele** sînt segmente liniare din molecula de ADN care în sinteza de proteine codifică secvența aminoacizilor unui *singur lanț polipeptidic* din molecula unei proteine. În acest proces informația ereditară a genelor este specificată în caracterele fenotipice morfologice, funcționale, biochimice, psihice etc., ale organismului. Totalitatea genelor unui organism formează *genomul*, iar compoziția sa individuală reprezintă *genotipul*. Genomul uman conține 50 000 gene în celulele haploide (gameți) și 100 000 în celulele diploide (somatice).

Raportate la cromozomi, genele ocupă la nivelul acestora o regiune specifică numită *locus* sau *situs*. Uneori gena se confundă cu locus-ul său. Genele care ocupă același locus pe cei doi cromozomi omologi poartă numele de *alele*. Acestea sînt identice, dar se pot și deosebi. Deseori există mai mult de două alele, ale unei anumite gene, cazuri în care se vorbește de *alelie multiplă*. Dintre toate alelele însă în cromozomii nucleului diploid nu pot exista decît două alele, una pe cromozomul matern, alta pe cel patern. Dacă cele două alele ale cromozomilor omologi sînt identice, organismul, respectiv celula pentru gena de pe acel locus este *homozigot*. Dacă genele sînt diferite una de alta, organismul sau celula față de acea genă este *heterozigot*. Fiecare individ este homozigot pentru 80% din locus-uri și heterozigot pentru 20%.

Alela sau perechea de alele care determină expresia fenotipică a genei a fost numită *alelă de tip sălbatic*. Prin mutație iau naștere *alele-mutanat*. Alelele unei perechi de gene sînt în *raport de dominanță* între ele. Gena care determină expresia fenotipică se numește *genă dominantă*, iar alela sau partenera sa, *recesivă*. În starea de *homozigot* (AA) sau (aa) ambele alele pot transmite informația genetică a ADN prin ARN_m în sinteza de proteine. În starea de *heterozigot* (Aa), gena dominantă (A) transmite informația genetică ce se exprimă preponderent în fenotip. Gena recesivă (a) este numită astfel deoarece acțiunea ei, privind exprimarea în fenotip, este inhibată sau mascată de alela dominantă. De aceea gena recesivă a heterozigoților se identifică greu în cadrul unui grup populațional. Deci, în condiția de homozigot, alelele posedă structură și informație genetică identică (AA) sau (aa). În cea de heterozigot alelele prezintă structură și informație genetică diferită (Aa). Propriu-zis termenii de „dominant" și „recesiv" se referă la expresia genei în caracterul fenotipic, fiind incorectă denumirea de genă dominantă și recesivă. Termenii au rămas totuși în limbajul obișnuit. Există și *gene codominante*, cînd, în condiția de heterozigot, ambele alele (Aa) se exprimă în fenotip, cum este cazul grupelor sanguine. De asemenea, în

exprimarea unui caracter pot exista *interacțiuni genice*, între gene nealelice, reprezentate de contribuția genelor de pe locus-uri diferite la realizarea unui anumit caracter. Procesul se numește *epistazie*. Genele care se exprimă prin modificări în fenotip sînt *epistatice*, iar cele cu exprimare fenotipică mascată sînt *hipostatice*. Cînd o genă care determină un caracter influențează și alte caractere, efectul se numește *pleiotropic*. Exprimarea în fenotip a unei anumite gene la toți indivizii purtători ai acelei gene, în condiții concrete de mediu, se numește *penetranță completă* (100%). Există și *penetranță incompletă*.

Genele alele s-ar putea spune că sînt rezultatul dedublării unor gene ancestrale din cursul evoluției. Căile prin care s-a produs dedublarea, pot fi: o *mutație accidentală* sau un *crossing-over incomplet*, care a dus la diversificarea expresiei fenotipice a unui anumit caracter. Un exemplu îl poate constitui apariția hemoglobinei, specializată în transportul O_2, din mioglobina ancestrală. De asemenea în evoluție genele cu aceeași funcție s-au distribuit pe mai mulți cromozomi.

După cum s-a arătat genele ocupă un anumit locus la nivelul cromozomului, dispoziția lor fiind *lineară*. Aceasta este *prima teză a teoriei cromozomiale a eredității*. Ea a fost ilustrată încă de Morgan și colaboratorii săi. Ulterior substratul ei a fost dovedit experimental și de alți cercetători. Fără dispoziția lineară a genelor nu ar fi posibilă reproducerea, transmiterea și *recombinarea genelor*. Dispoziția lineară favorizează, de asemenea, transmiterea înlănțuită a informației genetice, fenomen numit *linkage genic (linkage* = înlănțuire), el reprezentînd cea de *a doua teză a teoriei cromozomiale a eredității*. *Linkage*-ul a fost demonstrat experimental, mai întîi la *drosophila*, servind și la elaborarea primei hărți genetice. Mai tîrziu s-a descoperit fenomenul opus, de *recombinare* sau rupere și reunire a fragmentelor genetice în *meioză*, proces numit **crossing-over,** de la nivelul cromozomilor bivalenți (vezi pag. 90—91). În acest proces se estimează că pentru fiecare pereche de cromozomi din cele 23, există 2^{23} posibilități de combinații diferite ce pot avea loc în gameți, ceea ce reflectă marea variabilitate a genelor la indivizii speciei. Astăzi se cunoaște că genele din cromozom situate în *locus*-uri apropiate prezintă un *crossing-over* de frecvență mai redusă, și cu frecvență crescută la genele distanțate. Acest fapt a permis pătrunderea într-un domeniu de mare importanță în cercetarea contemporană din genetică, reprezentat de *hărțile genetice*. Ele se realizează prin cercetări de hibridare și din analiza la descendenți a caracterelor exprimate prin gene. S-a spus că, de regulă, *crossing-over*-ul se produce în meioză, dar se crede c-ar putea avea loc și în mitoză. De asemenea s-a stabilit existența *crossing-over*-ului *intragenic*, între unitățile genelor, numite *reconi*. *Crossing-over*-ul ca *proces de recombinare genică* intracromozomială, stă la baza *variabilității* genotipului și a fenotipului în cadrul speciei.

• **Harta cromozomială** stabilește locul pe care îl ocupă genele pe cromozomi și s-a realizat prin *cartarea genelor*. Cartarea locusurilor pe care le ocupă este mai simplă la speciile cu număr redus de cromozomi, în timp ce la om și alte vertebrate evoluate, datorită complexității aparatului genetic este mult mai dificilă. Așa se explică de ce Morgan a realizat prima hartă cromozomială la *drosophila*, cu stabilirea a 85 locus-uri genice, din care s-a constatat că între numărul genelor și lungimea cromozomilor există o relație de corespondență. În cartare s-au folosit metode diverse: cercetarea procesului de *crossing-over* și recombinărilor, *linkage*-ul, aberațiile cromozomiale, studiul *pedigree*-ului. Cele mai recente și utile la *om* sînt însă metodele *parasexuale de hibridare celulară și moleculară, în situ*. Hibridarea moleculară se realizează folosind ADN denaturat, ARN_r și ARN_m, marcați cu izotopi radioactivi, după care se stabilește, prin autoradiografie, cromozomul căruia îi corespunde marcajul radioactiv. Acestea sînt metode dificile și explică de ce pînă în prezent din cele peste 50 000—100 000 de gene umane s-au cartat doar cîteva sute, cartarea rămînînd o perspectivă de mare interes a medicinei. Pentru exemplificare, în figura 73 se redă harta genică a cromozomului 1 uman. Cartarea genelor umane a început în 1970 și în prezent se cunosc peste 300 *locus*-uri genice la nivelul autozomilor, circa 115 pe cromozomul sexual X.

Genele cromozomilor sexuali X și XY au rol în determinarea sexuală, dar ei mai con-

ţin gene care se exprimă în caracterele somatice şi biochimice. *Genele sexual-determinante* intervin în diferenţierea celulelor germinale primordiale, a organelor genitale şi în menţinerea spermato- şi ovogenezei, acţionînd direct sau indirect prin intermediul hormonilor sexuali — a căror sinteză este dependentă tot de genele acestor cromozomi. Ele ocupă *locus*-uri multiple pe ambele braţe ale cromozomului X şi pe braţele scurte şi lungi ale cromozomului Y — în vecinătatea centromerului. La pubertate, probabil, se derepresează şi intră în funcţie gene care influenţează transformările morfofuncţionale caracteristice acestei etape şi ulterior perioadei de activitate sexuală. În diferenţierea gonadelor, recent, s-a emis ipoteza *antigenului de histocompatibilitate HY*. Acest antigen este sintetizat sub acţiunea unei gene autozomale, represată de o genă de pe braţul scurt al cromozomului X, care, la rîndul său, este represată de o genă de la nivelul cromozomului Y. Dacă după fecundaţie, în cariotip există cromozomul Y, gena de pe cromozomul X fiind represată, se produce sinteză de antigen HY, care induce diferenţierea gonadei primitive (etapa indiferentă) în *testicul*. În absenţa cromozomului Y, la sexul feminin, sinteza antigenului HY fiind blocată de gena cromozomului X, gonada primitivă se diferenţiază în *ovar*. Genele sexual-determinante ale cromozomului Y se caracterizează prin penetranţă mare, deoarece într-un cariotip anormal cu 2—3 cromozomi X în plus sexul determinant este cel masculin, deşi se însoţeşte de sterilitate. Aceste gene, foarte active în etapa indiferentă, determină nu numai sinteza de testosteron şi dehidrosteron, ci şi a factorului inhibitor al canalelor paramezonefrice — Müller *(MIF = Müllerian Inhibiting Factor)* de către celulele Sertoli. Lipsa acestui factor la sexul feminin lasă liberă calea dezvoltării din canalele Müller a tubelor uterine. uterului şi vaginei. Prezenţa genelor cromozomului X este esenţială deoarece zigotul sau produsul de concepţie, fără nici un cromozom X, nu este viabil.

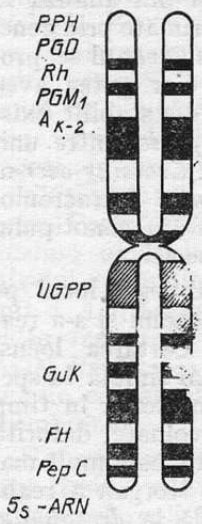


Fig. 73
Harta genică a cromozomului 1 uman (după Ringertz şi Savage). PPH = fosfopiruvat — hidrataza (endolaza); PGD = fosfogluconatde hidrogenaza; Rh = antigen-sanguin Rhesus; PGM_1 = fosfoglucomutaza 1; AK_2 = adenilatkinaza 2; UGPP = uridilfosfat - glucozo-pirofosforilaza; Guk = guanilatkinaza; FH = fumarat-hidraza; Pep C = peptidaza C; 5S—ARN = ARN ribozomal.

Genele cromozomilor sexuali care se exprimă în caracterele somatice şi biochimice sînt gene perechi şi neperechi. Cele neperechi sînt numeroase pe braţele lungi ale cromozomului X, fiind cunoscute pînă în prezent circa 115, în majoritate recesive. Ele sînt inactive pe cromozomul X heterocromatinizat, fapt pentru care în anomalii genice se exprimă numai la sexul masculin. Cele perechi sînt active pe ambii cromozomi X. Pe cromozomul X s-a identificat o genă pentru culoarea ochilor şi, sub formă lincată, genele pentru glucozo-6-fosfatază şi hipoxantinfosforibozil-transferază. Mutaţii la nivelul cromozomului X stau la baza hemofiliei A şi B şi altor afecţiuni genice. O observaţie interesantă este aceea că în *evoluţie*, comparativ cu alţi cromozomi, cromozomul X a rămas *stabil*, mai puţin expus translocaţiilor. La fel de stabilă s-a arătat a fi gena pentru glucozo-6-fosfatază, care, în raport cu omul, a fost găsită şi pe cromozomul X al altor mamifere (cal, iepure, şoarece de casă), ceea ce pledează pentru importanţa cartării genelor în descifrarea evoluţiei în lumea vie.

Pe braţele cromozomului Y s-au identificat gene somatice care determină înălţimea individului, ceea ce în anomalii explică talia foarte înaltă a indivizilor cu mai mulţi cromozomi Y în cariotip.

Harta genică la om, după cum se constată, abia a început să fie descifrată. Cunoştinţele care se acumulează în acest domeniu demonstrează însă importanţa şi perspectiva ei majoră în cercetarea *evoluţiei* genetice a organismelor, în înţelegerea *mutaţiilor*, iar în *patologia umană* în dezlegarea şi diagnosticarea bolilor metabolice, a cromozomopatiilor şi malformaţiilor congenitale. În viitor, ea va constitui, probabil, premizele *terapiei genice*.

Mutaţiile sînt definite ca modificări ale materialului genetic, care rămîn neschimbate pînă la următoarea mutaţie. Schimbarea zestrei ge-

netice devine transmisibilă și stabilă pentru un caracter sau grup de caractere ereditare, ca răspuns la acțiunea *factorilor mutageni*, interni sau externi. Mutațiile se întîlnesc la purtătorii informației genetice, ADN și ARN din cromozomi, cît și extracromozomial în citoplasmă, cum sînt, de exemplu, mitocondriile, care conțin ADN.

Greșelile de replicare a ADN duc la apariția unor *celule mutante*. Celulele însă posedă *mecanisme de corectarea greșelilor de replicare*, care sînt eficace, o mutație spontană apărînd la un milion de replicări genice. Se spune că ADN poartă în structura sa germenele mutației, natura avînd oroare de uniformitate. În acest sens, mutația este unul din izvoarele variabilității în lumea vie, atît pentru specii, cît și pentru indivizii unei specii. Datorită diversificării apar răspunsurile diferite la condițiile de mediu nefavorabil, cînd unii indivizi se adaptează, asigurînd perpetuarea speciei, iar alții, dispar. Mutațiile constituie deci o premiză pentru *selecția naturală*, în cazul schimbării condițiilor de mediu. La organismele animale, mutațiile se întîlnesc la nivelul celulelor germinale, *mutații germinale*, și al celulelor somatice, *mutații somatice*. Primele se transmit la descendenți, pe cînd cele somatice nu se transmit. Cancerul face parte din grupa mutațiilor somatice. Mutațiile se realizează *spontan*, dar pot fi induse și *artificial* (experimental). La organismele superioare *rata mutațiilor* spontane, dificil de apreciat, este de aproximativ 10^{-5} (1 : 100 000) pe genă și generația respectivă. Deoarece mutația spontană afectează numai o pereche de nucleotide, înseamnă că greșeala de frecvență (secvență) în sinteza de ADN, este mai mică de 10^{-13}. Se consideră că un rol important în determinarea ratei de mutație îl are ADN polimeraza. Există gene cu rol mutagen și altele cu rol antimutagen, acestea din urmă intervenind în reducerea ratei de mutație. În unele tumori virale s-a arătat că ARN poate servi și el ca matriță pentru secvențele moleculei de ADN, din aceasta reieșind cea de *a 2-a dogmă a biologiei moleculare și geneticii:* transmiterea inversă a informației genetice: ARN → ADN. Aceasta poate și ea prezenta mutații. O altă particularitate este caracterul întîmplător și relativ al mutației, aceasta putînd fi favorabilă, indiferentă sau dăunătoare organismului.

3.1.9.1. Mutațiile și factorii mutageni

Astăzi sînt bine cunoscute *bazele moleculare ale mutațiilor*, ai căror agenți determinanți sînt factorii *mutageni*, interni sau externi. Factorii mutageni sînt: chimici, fizici și biologici. *Agenții chimici* pot fi analogi structurali ai bazelor azotate din compoziția acizilor nucleici (5 brom-uracetilul; 2 aminopurina); agenții alchilanți, hidroxilamina, actinomicina D, acridine (fluorocromi ca proflavina), coloranți sintetici, unele medicamente etc. *Agenții fizici* cei mai importanți sînt razele ultraviolete și radiațiile ionizante, cu acțiune dependentă și de doză. Acizi nucleici absorb radiația UV și prin aceasta se perturbă mecanismele moleculare intime, ducînd la împerecherea anormală a bazelor azotate sau la formarea dimerului de timină care perturbă replicarea normală a ADN. Sub acțiunea radiațiilor ionizante apa se transformă în peroxizi de hidrogen, care interferează cu structura acizilor nucleici, pe care o modifică și produc mutații. *Agenții biologici* sînt reprezentați de virusuri, microbi și alți factori care, prin alterarea materialului genetic pot produce mutații. Mutațiile pot fi grupate în 3 tipuri: genice, cromozomiale și genomice (fig. 74).

Mutațiile genice, numite și mutații *punctiforme*, sînt dintre cele mai frecvente. Ele sînt greu de diferențiat de mutația cromozomială de întindere mică. Mutațiile genice alterează structura și funcția genelor, producînd schimbări în secvența normală a nucleotidelor, sau chiar a unui singur nucleotid, cu răsunet în sinteza de proteine. Schimbările în secvența de nucleotide se produc prin: *substituție, inserție, deleție* sau prin *transpoziție* de baze azotate. Transversiile modifică citirea mesajului genetic de pe ARNm. Substituția determină mutația de sens greșit, care schimbă secvența de aminoacizi în lanțul polipeptidic al proteinei. Există și mutații genice de *supresie*, cînd mutația unei gene este anulată de o a doua mutație în aceeași genă sau la nivelul alteia. Mutațiile

genice stau la baza *bolilor moleculare*, metabolice: hemoglobinopatii, fenilketonurie, gută, albinism, cretinismul sporadic cu guşă etc.

Mutaţiile cromozomiale sînt reprezentate de aberaţiile cromatidiene şi cromozomiale. Cele care apar în celulele somatice nu provoacă

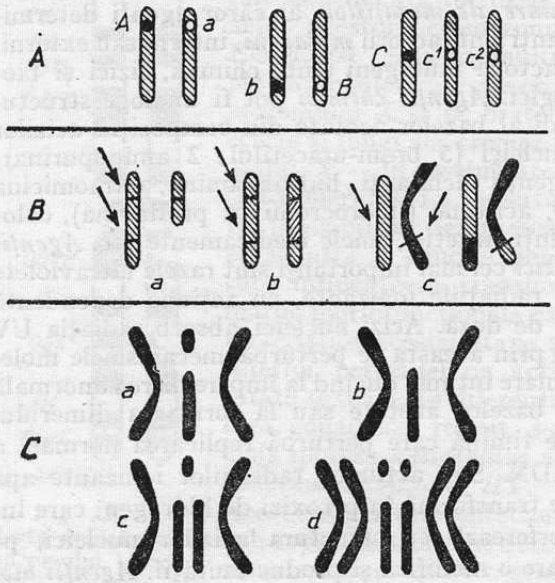


Fig. 74. — Mutaţii genice, cromozomiale şi genemice.
A. Mutaţii genice
A → a — Mutaţie recesivă
b → B — Mutaţie dominantă
C → c_1 → c_2 — Alelie multiplă
B. Mutaţii cromozomiale
a — Deleţie
b — Inversiune
c — Translocaţie
C. Mutaţii genomice
a — Număr haploid normal
b — Monozomie
c — Trizomie
d — Poliploidie
(din Starck D., după Timofeeff-Ressovsky).

malformaţii congenitale şi sînt mai puţin importante pentru evoluţie, dar pot produce clone celulare maligne. Mutaţiile cromozomiale sînt numerice şi structurale. *Mutaţiile numerice* sînt reprezentate de *aneuploidii* şi se referă la cromozomii singulari. Ele se caracterizează prin existenţa în cariotip a unui cromozom în minus sau de cromozomi suplimentari. Pierderea unui cromozom din cariotip se numeşte *monozomie* (ex. 45, X), iar prezenţa de cromozomi suplimentari, *trizomie, tetrazomie, pentazomie*. Aneuploidia poate fi *autozomală* sau *gonozomală*, după cum se întîlneşte la nivelul autozomilor sau a cromozomilor sexuali. Modificările numerice au la bază, de regulă, *nondisjuncţia* cromozomilor în cursul meiozei şi mitozei, una din celule pierzînd un cromozom, alta moştenind unul în plus, precum şi unele mutaţii structurale. *Mutaţiile structurale* se produc prin: deleţie, duplicare, translocaţie, inversiune, diviziune transversală.

Deleţia este o pierdere a unui segment din braţul lung sau scurt al cromozomului.

Duplicarea reprezintă încorporarea unui fragment pierdut prin deleţie de un cromozom, în alt cromozom.

Translocaţia constituie schimbul de fragmente între 2 cromozomi, cum ar fi braţul lung al unui cromozom cu braţul scurt al altuia.

Inversiunea schimbă poziţia unui braţ al cromozomului cu 180°. Dacă este pericentrică, părţile prinse de centromer au lungime variabilă. Se subînţelege că prin inversiune se schimbă şi poziţia genelor, cu urmări în *crossing-over* şi în relaţia genică. Prin *diviziunea transversală* iau naştere *izocromozomii* cu 2 braţe scurte sau 2 braţe lungi, datorită despicării centromerului. *Cromozomii inelari* se produc prin deleţia părţilor terminale ale braţelor scurte sau lungi ale unui cromozom.

Genomul şi mutaţiile genomice. Clasic, prin genom se înţelegea *setul haploid* de cromozomi. Ulterior, la eucariote, sfera noţiunii s-a extins la întreg *setul diploid* de cromozomi din nucleu. În celulele diploide deci, genomul este format din cîte două seturi haploide, corespunzînd cromozomilor omologi, iar în celulele sexuale (gameţi) dintr-un singur set haploid.

De menţionat că genotipul determină numai *norma de reacţie* în cadrul căreia factorii interni şi externi pot avea acţiune diferită. Zestrea sau patrimoniul ereditar al unui individ nu este ceva rigid. El precizează direcţiile şi limitele posibilităţilor de dezvoltare. În cadrul condiţiilor mediului înconjurător, el prezintă un anumit *grad de reacţie*, de care depinde influenţa factorilor de mediu asupra organismului. Un

individ nu sumează pur și simplu moștenirea ereditară a părinților. Dacă jumătate din aceasta o primește de la părinți, o pătrime de la bunici, o optime de la străbunici și așa mai departe. Materialul genetic cromozomial este într-o continuă schimbare. O generație primește o anumită zestre ereditară, dar pe altă parte, pierde din ea, fapt care demonstrează că în șirul generațiilor fondul ereditar este în permanentă schimbare.

Mutațiile genomice sînt reprezentate de poliploidii. *Poliploidia* se referă la seturile haploide de cromozomi. Față de normal pot exista: un set haploid suplimentar — ceea ce caracterizează *triploidia* (46 + 23 = 69 cromozomi); două seturi suplimentare, formînd *tetraploidia* (46 + 23 + 23 = 92 cromozomi). Poliploidia poate fi întîlnită la celulele germinale și somatice și se înțelege că ea perturbă meioza și mitozele, în cadrul cărora iau naștere. Unele poliploidii sînt normale, ca în celula hepatică, dar altele sînt *letale* sau produc *tulburări grave de dezvoltare* ca: modificări ale părților corpului, tulburări biochimice, psihice etc., care stau la baza multor sindroame și boli genetice (vezi Cauzele malformațiilor congenitale).

3.2. EMBRIOGENEZA *(Embryogenesis)*

Embriogeneza este perioada dezvoltării intrauterine, care începe cu formarea zigotului și se întinde pînă la sfîrșitul săptămînii a 8-a cînd embrionul ia înfățișarea fenotipică general umană. De menționat, spre a evita confuziile, că în cadrul embriogenezei, perioada cuprinsă între săptămînile 4—8 cînd se dezvoltă forma exterioară a corpului embrionar, poartă numele de *perioadă embrionară*. De asemenea este necesar de precizat că, normal, termenul de *ou* se folosește pînă la prima diviziune a zigotului. În embriologia umană însă se obișnuiește să se folosească acest termen pînă la perioada de disc embrionar, incluzînd deci morula și blastocistul cu toate stadiile sale.

În cadrul embriogenezei se străbat etape complexe ale dezvoltării, caracterizate prin procese de *creștere, diferențiere* și *organizare celulară*. Toate acestea au la bază o activitate metabolică intensă cu sinteză de proteine crescută. Ele sînt determinate de *factori genetici*, care transmit informația genetică a sintezei de proteine, de *factori de inducție* și *organizare celulară* (vezi, Diferențierea celulară). Privită în ansamblu embriogeneza constituie un proces biologic spectacular deoarece în cadrul său dintr-o singură celulă inițială, *oul* sau *zigotul (zygota)* vor lua naștere numeroase celule cu particularități structurale și funcționale specifice. Prin organizarea acestora se vor forma *țesuturile, organele* și *aparatele*, care alcătuiesc corpul uman. Diferențierea celulară, proces intrinsec și ireversibil, începe la nivel biochimic (chemodiferențierea), în strînsă legătură cu factori de mediu și se reflectă morfologic în procesele de histo- și morgofeneză. În cursul embriogenezei dezvoltarea este un proces continuu. Se disting însă în desfășurarea ei faze sau perioade cu trăsături dominante. Acestea sînt: *segmentația, blastocistul, gastrulația* și *neurulația*.

3.2.1. SEGMENTAȚIA *(Fissio)*

Segmentația reprezintă primul stadiu al embriogenezei și constă în diviziuni celulare multiple și progresive ce caracterizează îndeosebi dezvoltarea în prima săptămînă de la fecundație (fig. 75).

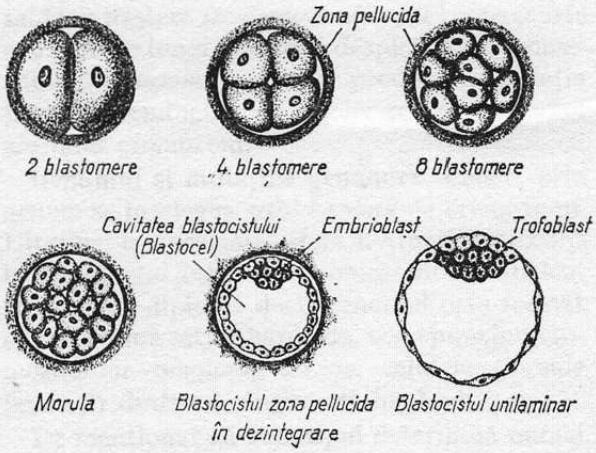


Fig. 75. — Segmentarea și formarea blastocistului unilaminar (din Schumacher).

Ea începe cu *diviziunea mitotică* a zigotului, din care rezultă două *blastomere (blastomerus)*, aproximativ egale ca mărime. Zigotul este o celulă cu *potență prospectivă* mare, caracter păstrat și de cele două blastomere. Experi-

mental au fost separate aceste blastomere și, în condiții favorabile, din fiecare s-a format cîte un embrion. Printr-un asemenea mecanism de scindarea blastomerelor iau naștere în mod normal 25—30% din gemenii monozigoți. În stadii mai avansate, de patru sau mai multe blastomere, potențialitatea lor formativă diminuă treptat. Cu cît o celulă este mai diferențiată, cu atît pierde mai mult din potențialitatea ei prospectivă. În acest sens diviziunea de segmentație a fost clasificată în: determinată și nedeterminată. În diviziunea de *tip determinat*, blastomerele izolate din ou și cultivate în mediu adecvat, dau naștere la embrioni incompleți, în timp ce în cea de *tip nedeterminat* formează un embrion complet.

În timpul segmentației numărul mitozelor crește în progresie geometrică, dar volumul blastomerelor nu se mărește ci scade, ca rezultat al prezenței zonei pellucida și activității metabolice. *Zona pellucida* se menține pînă la formarea blastocistului, proliferarea celulară avînd loc în interiorul ei. De aceea masa blastomerelor nu depășește mărimea zigotului. În acest timp însă, în blastomere are loc o pronunțată sinteză de ADN. Acesta se va repartiza egal fiecărei generații, prin segregarea cromozomilor, menținînd astfel diploidia blastomerelor. Rezervele pentru sinteza de ADN se află în celulă. Pe lîngă ADN nuclear, el se găsește și în citoplasmă, la nivelul mitocondriilor și în plăcuțele viteline. Sinteza de ARN ribozomal nou este, din contră, foarte scăzută, deși sinteza de proteine este activă, avînd loc formarea de organite citoplasmatice și enzime. Menționăm că diviziunile de segmentație nu se însoțesc de o sinteză crescută de citoplasmă. Ele sînt, mai ales diviziuni, nucleare repetate, cu nucleii mai mici și citoplasmă redusă, ceea ce reflectă că există totuși tendința spre un raport *nucleo-citoplasmatic* normal. Treptat, după dispariția zonei pellucida, blastomerele vor crește în volum, ajungînd la mărimea normală, cînd poartă numele de *celule*. Din acest punct de vedere segmentația este considerată ca un *mecanism automat* de restabilire a dimensiunilor normale a celulelor unei specii (Hamilton, 1978). Procesul de creștere a dimensiunilor celulare caracterizează în mod deosebit gastrulația.

Oul uman, avînd o cantitate mică de vitelus (oligolecit), prezintă o *segmentare totală și egală (fissio totalis et equalis)* cu repartizarea uniformă a vitelusului. Ea este numită și *segmentare holoblastică*, în timp ce la specii cu vitelus bogat (megalecite, telolecite), segmentarea este parțială sau *meroblastică*. *Planul de segmentare (Planum fissionis)*, în cea totală este *meridional (Planum meridionale)*, trecînd prin polii zigotului. Față de planul simetriei bilaterale, cele două blastomere sînt *antimere*. Următorul plan de segmentare este *ecuatorial (Planum equatoriale)*, deci perpendicular pe primul etc. După zece serii de diviziuni, numărul celulelor ajunge la peste o mie.

La om fazele inițiale ale dezvoltării au fost descrise prin analogie cu cele de la maimuță. Din deceniul al 5-lea al secolului nostru însă, au fost studiate direct, pe material uman. Hertig și colaboratorii descriu, în 1954, patru ouă umane normale și patru anormale, din ziua a 2-a pînă în ziua a 5-a a dezvotării. El descoperă întîmplător în treimea medie a tubei uterine un ou uman de 178,5 microni, cu zona pellucida în jur. Vîrsta aproximativă a oului era de 36 de ore.

În stadiul de două blastomere, una este puțin mai mare decît partenera ei și probabil ea se divide ceva mai devreme, încît urmează un scurt stadiu de trei blastomere și imediat cel de patru blastomere.

Pe studii *in vitro*, L.B. Shetles afirmă că stadiul de patru blastomere corespunde vîrstei de 40—50 ore de la fecundație, iar cel de 12—16 blastomere, la aproximativ 60 ore.

Morula *(morula)*. Din faza de 12—16 blastomere, oul poartă numele de *morulă* și reprezintă *stadiul de morulă* al embriogenezei (fig. 75 și 76).

În tot acest timp oul străbate tuba uterină, *Transportul prin tubă* (fig. 76) cu suprafața interioară criptică, se datorește unui flux lichidian, produs în cantități mari de celule secreatorii ale epiteliului tubar, care alternează cu celulele ciliate, ai căror cili bat și ei spre uter. Contribuie, de asemenea, mici contracții ale musculturii tubare. Recent se susține că *istmul tubei uterine*, lung de 1,5—2 cm, este *contractat spastic* în primele 3 zile după ovulație. La sfîrșitul acestui interval, probabil sub influența acțiunii de relaxare a *progesteronei*, spasmul dispare și oul intră în uter. În timpul în care se află în tuba uterină, oul se hrănește cu substanțe din lichidul de secreție tubară.

Experimental s-a constatat că *in vitro*, blastomerele oului fecundat continuă să se dividă atîta timp cît este scăldat într-o soluție de omogenat de mucoasă tubară și nu se mai divid în alte medii. La aproximativ trei zile de la fecundație a fost găsit, în cavitatea uterină, un ou uman (morulă) format din 16 blastomere. La 72 ore de la fecundație oul conține 58 blastomere. Unele din celulele morulei, de talie mai mare, *macromere (Macromerus)* au dispoziție centrală și formează *masa celulară internă (Massa cellularum internum)* din care ia naștere *embrioblastul (Embryoblastus)*. Altele, de talie mai mică, numite *micromere (Micromerus)* sînt dispuse la periferie, formînd *masa celulară externă*. Din ele iau naștere *trofoblastul (Trophoblastus)*. Trofoblastul asigură nutriția oului și fixarea lui în mucoasa uterină, iar mai tîrziu, va participa la formarea părții fetale a placentei.

Zona pellucida, membrana de la periferia oului, permite transferul de aminoacizi și monozaharide provenite din secreția tubară, posibil chiar mucopolizaharide și glicogen. În tuba uterină s-au găsit în această etapă amilază și alte enzime. Zigotul fiind sărac în vitelus, hrana sa este asigurată de organismul matern Pînă la formarea placentei, cînd se realizează legătura sanguină cu organismul matern, tipul de hrană este *histiotrof*. Prin placentă, el devine *hemotrof*.

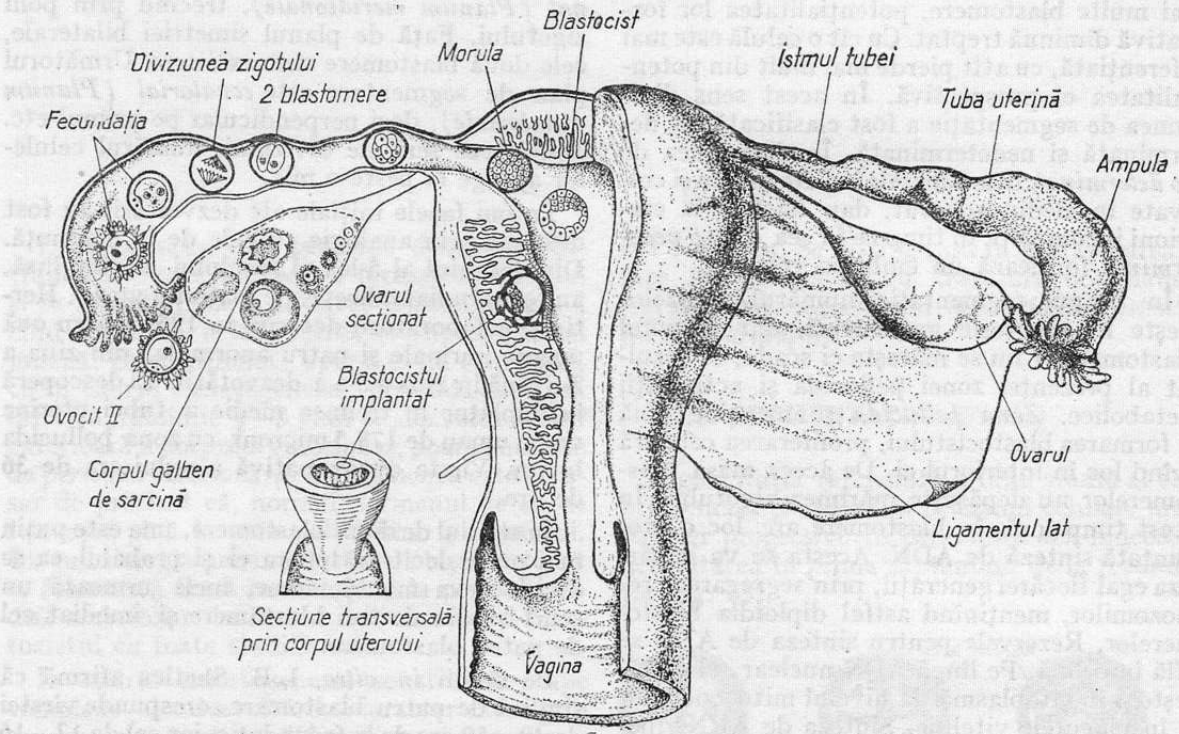


Fig. 76. — Fecundația, segmentarea, transportul tubar și implantarea blastocistului în endometru.

3.2.2. BLASTOCISTUL *(Blastocystis)*

La nivelul morulei au loc, în continuare, diviziuni ale blastomerelor. Concomitent, lichidul din cavitatea uterină străbate spațiile intercelulare, iar prin diviziunea mai rapidă a celulelor periferice, între acestea și masa celulară internă apar spații de clivaj. Lichidul din spațiile intercelulare permite o mai mare mobilitate a celulelor morulei. Ulterior, spațiile confluează și formează o cavitate unică spre unul din polii zigotului, numită, la cordate, *blastocel (Blastocoelia)*, iar la om, *cavitatea blastocistului*. Prin apariția cavității blastocistului masa de celule interne rămîne atașată de trofoblast la polul opus cavității, numit și *pol embrionar*. La acest nivel celulele interne, de talie mare, formează *embrioblastul*, iar cele periferice, *trofoblastul*. În această fază a dezvoltării oul are

aspectul unei vezicule și poartă numele de *blastocist*, cu stadii evolutive de: blastocist unilaminar, bilaminar și trilaminar.

Aceste stadii, după cum le spune numele, se referă la formarea oului și în special la straturile peretelui cavității blastocistului și apariția mezoblastului extraembrionar (mezenchimul sau mezodermul extraembrionar. Ele se desfășoară însă concomitent cu formarea discului embrionar bilaminar, a cavității amniotice, sacului vitelin și cu evoluția trofoblastului. Cronologic, stadiile evolutive ale blastocistului corespund dezvoltării în săptămîna a 2-a de la fecundație, după care urmează gastrulația — din săptămîna a 3-a a embriogenezei.

Blastocistul unilaminar *(Blastocystis unilaminaris)*, primul stadiu din blastocistogeneză se caracterizează prin aceea că peretele cavității blastocistului este format dintr-un singur strat de celule, reprezentat de trofoblastul parietal (fig. 75 și fig. 77). În acest stadiu începe implantația blastocistului.

Blastocistul unilaminar se formează odată cu pătrunderea oului în cavitatea uterină (fig. 76) și este alcătuit, după cum s-a amintit, din *embrioblast* și *trofoblast*. Imediat după formare, în a 5-a zi de la ovulație, dispare *zona pellucida*. Această membrană, care permite transferul de substanțe spre ou, are și rolul de a împiedica fixarea acestuia în mucoasa tubei uterine. Normal, prezența ei favorizează implantarea numai în mucoasa uterină. Totodată, dispariția zonei pellucida permite proliferarea, în continuare, a celulelor trofoblastului, și *contactul direct* cu epiteliul mucoasei uterine, în care se va implanta. Experimental, pe blastociști de șobolan în cultură, s-a constatat că atașarea blastocistului de pereții cutiei de cultură este o condiție indispensabilă pentru dezvoltarea și diferențierea ulterioară. Înainte de aceasta însă, blastocistul trebuie să se debaraseze de *zona pellucida*. Cei care nu-și pierd această membrană plutesc în mediu și prezintă semne de degenerare. Dacă s-a debarasat numai parțial de *zona pellucida*, trofoblastul începe să se dezvolte, dar nu se mai diferențiază masa de celule a embrionului. Îndepărtarea zonei pellucida în mediul de cultură ușurează deci dezvoltarea blastociștilor *in vitro* (M. Penkowski, D. Solter, H. Koprowsky, 1974).

Hertig (1956) a descris doi blastociști umani de 58 și 107 blastomere. Cel de 107 blastomere era format din 99 celule ale trofoblastului, dintre care, numai 8 aparțineau embrioblastului. Din cele 99 celule trofoblastice, 69 formau peretele cavității blastocistului și 30 erau grupate deasupra embrioblastului. Vîrsta acestuia era de aproximativ 4 zile și jumătate.

De menționat că, încă în stadiul de blastocist unilaminar, odată cu implantația, *trofoblastul* de la nivelul polului embrionar se diferențiază în *sincițiotrofoblast* și *citotrofoblast*, bine individualizate în zilele a 7-a și a 8-a de la fecundație (fig. 77). Restul trofoblastului formează *stratul unicelular*, cu celule plate, al peretelui cavității blastocistului.

Implantația *(Phasis implantationalis)* sau *nidația* blastocistului uman începe în ziua a 6-a de la fecundație, la polul embrionar al acestuia (fig. 77). Ea constă în pătrunderea blastocistului în endometrul de sarcină. La început blastocistul este în stadiul unilaminar, dar implantarea se continuă în stadiul bilaminar și chiar în prima parte a celui trilaminar. La 7 zile și jumătate el este parțial implantat în stratul compact al endometrului a cărui grosime este de circa 5—6 mm. Față de morulă, care are un diametru de 0,1—0,2 mm, blastocistul ajunge la începutul implantării la un diametru de 0,25 mm, la om, prin absorbția de lichid, din secrețiile mucoasei uterine. În ziua a 8-a, blastocistul se află maprofund în endometru, iar cavitatea sa se turi teşte, printr-un fel de colaps. În ziua a 9-a și jumătate, Rock a găsit un blastocist uman total implantat.

Ca mecanism, implantarea se realizează cu ajutorul enzimelor proteolitice, sintetizate de trofoblast prin acțiunea cărora se produce eroziunea endometrului. Resturile celulare sînt fagocitate și degradate de trofoblast și probabil de macrofagele din endometru. Dacă endometrul este rezistent la acțiunea enzimatică, are loc moartea blastocistului. Se crede că *factorul de inițiere a implantării (implantation initiating factor)*, care ar fi necesar pentru implantare și dezvoltare *in vivo*, este de natură proteolitică (B. Mintz, 1970). De asemenea se susține că enzimele proteolitice par să stimuleze însăși diviziunea blastomerelor, din care se vor diferenția celulele somatice (Burger, 1973).

Sediul implantării se află obișnuit în partea superioară a cavității uterine, pe peretele anterior sau frecvent, cel posterior al corpului, aproape de planul mediosagital — *situs corporalis anterior* sau *posterior*. Alteori, implantarea se realizează la nivelul cornului uterin — *situs cornualis* sau al fundului — *situs fundalis*. Fixarea mai jos, spre colul uterin — *situs cervicalis*, favorizează formarea *placentei praevia*, care obstruează marginal sau central orificiul intern al colului uterin.

În etapa de *preimplantare (Phasis preimplantationalis)*, imediat după ovulație, endometrul, după cum s-a arătat, se află în *faza progesteronică* sau *luteală*. Sub influența hormonului *corpului galben de sarcină*, mucoasa uterină se pregătește de a primi blastocistul. Grosimea ei crește, iar glandele endometrului secretă activ un produs ce conține proteine, mucopolizaharide, glicogen și lipide. Blastocistul își procură oxigenul tot din secreția uterină. Glandele cresc dimensional, sînt tortuoase și devin mai dense (aproximativ 15 000

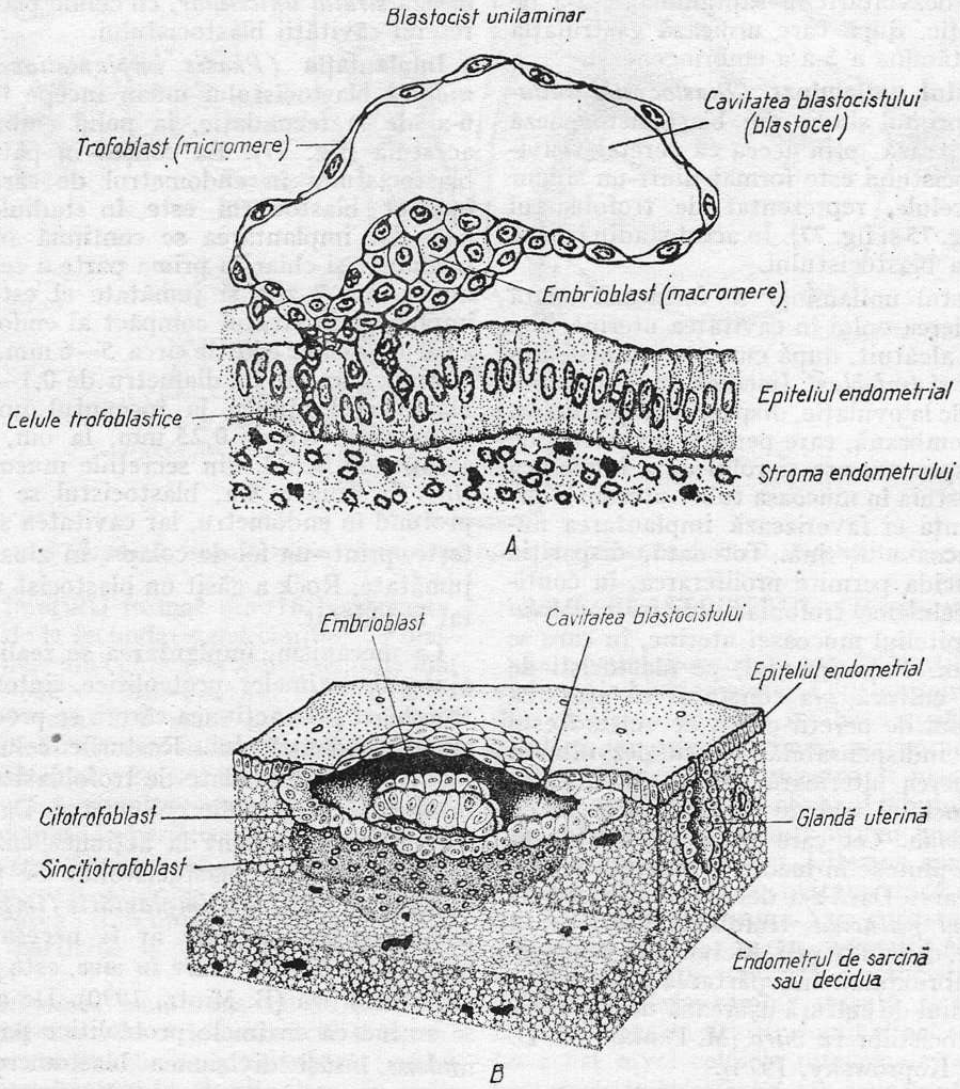


Fig. 77. — Implantarea blastocistului în endometrul de sarcină. A. Faza inițială (după Hertig). B. Fază mai avansată — vedere spațială.

la număr, după Boyd, 1959), Secreţia lor a fost numită şi *lapte uterin* sau *embriotrof*. De regulă blastocistul pătrunde în mucoasă printre orificiile de deschidere ale glandelor; uneori însă poate intra chiar în lumenul unei glande. Stroma endometrului este edematoasă la locul implantării, iar patul capilar se dilată, formînd sinusoide largi, probabil sub acţiunea unei substanţe secretată de trofoblast. Celulele stromei se modifică şi prezintă o mare variaţie histologică. Unele se numesc celule *deciduale (Cellula decidualis)* şi prezintă în citoplasmă vacuole, glicogen, lipide şi mitocondrii. Ele provin din fibroblaşti şi sînt mai numeroase în stratul compact al endometrului decît în stratul spongios. Aspectul de mai sus al endometrului poartă numele de *reacţie deciduală*. Ea este numită *reacţia deciduală primară*, iar endometrul ia acum numele de *deciduă*, care, topografic, va prezenta ulterior 3 regiuni: *decidua bazală*, de la nivelul implantării, *decidua capsulară*, care înconjură la suprafaţă produsul de concepţie şi *decidua parietală*, ce aparţine restului peretelui cavităţii uterine (vezi, Anexele embrionare şi fetale, pag. 217—218).

Acest mod de implantare, frecvent întîlnit la primate, incluzînd cimpanzeul, omul şi unele mamifere, reprezintă *tipul interstiţial* de implantare. El se deosebeşte de alte mamifere, la care implantarea poate fi *centrală*, cînd blastocistul rămîne cantonat în cavitatea uterină sau *excentrică*, în care oul se implantează în recesuri sau cripte ale endometrului. Totodată, implantarea la om este *invazivă*, deosebindu-se de cea *adezivă* a unor mamifere, la care blastocistul doar se ataşează la mucoasa uterină de sarcină. Implantarea interstiţială şi invazivă de la om şi unele mamifere face ca viitoarea placentă să devină *placenta hemocorială*, în care endoteliul vaselor părţii materne a placentei este înlăturat de aşa manieră încît apar *spaţiile interviloase*. În acestea pătrunde sîngele matern, care astfel vine în *contact direct* cu vilozităţile părţii fetale a placentei, mijlocind schimburi mai eficiente între organismul matern şi făt. Ea se deosebeşte prin urmare de placenta epiteliocorială şi endoteliocorială a altor vertebrate.

Menţionăm că încă din faza de implantare, prin *contactul* dintre *semialogrefa* reprezentată de blastocist şi endometru se declanşează *reacţiile de toleranţă imună* din partea organismului matern, faţă de oul implantat, probleme de mare importanţă ale embriologiei moderne (vezi, Imunologia sarcinii, pag. 252).

În concluzie, implantarea blastocistului în endometru se caracterizează prin: dispariţia zonei pellucida, pătrunderea blastocistului cu fenomene de distrucţie a mucoasei uterine, edem şi extravazat de sînge în endometru, prin distrugerea peretelui capilalerlor dilatate, reacţie deciduală primară, diferenţierea trofoblastului şi declanşarea reacţiilor de toleranţă imună.

Implantaţia anormală a blastocistului în afara cavităţii uterine, constituie *sarcina extrauterină* sau *ectopică (pregnantia extrauterina* sau *ectopica)* care este de mai multe feluri (fig. 78). Cea mai frecventă este sarcina extrauterină *tubară (Pregnantia extrauterină tubalis)*, cînd blastocistul se fixează în tuba uterină, ca urmare a unor procese inflamatorii, anomalii congenitale, compresiuni ce cudează tuba uterină, acţiunea litică pronunţată a trofoblastului. În aceste condiţii oul nu poate progresa spre uter. Uneori el se opreşte în *porţiunea interstiţială* (intramurală) a tubei uterine, neputînd trece prin ostiul uterin al tubei *(Pregnantia extrauterina interstitialis)*. În toate cazurile, în jurul vîrstei de două luni are loc ruperea peretelui tubar şi declanşarea hemoragiei interne, care, fără intervenţie chirurgicală, periclitează viaţa gravidei. Sarcina ectopică *ovariană (Ovariana)* este mult mai rară, 1—2% din totalitatea sarcinilor extrauterine şi poate fi *superficială* sau *intrafoliculară*, cînd spermia fecundează ovulul chiar în folicul, în cazul unei ovulaţii incomplete. Sarcina extrauterină *abdominală (Pregnantia extrauterina abdominalis)* este de două feluri, *primară (Primaria)* sau *secundară (Secundaria)*. Aceasta din urmă se produce cel mai frecvent ca urmare a unei sarcini tubare rupte, cu fixare secundară a oului în cavitatea peritoneală (fig. 78). În literatura de specialitate se citează ca excepţionale cazurile de sarcină abdominală dusă la termen, cu placentă formată la nivelul peretelui abdominal şi viscerele învecinate. Menţionăm că sarcina ectopică, tubară sau în alte regiuni, este bine tolerată din punct de vedere imun de către organismul matern, fapt care exclude ipoteza că uterul este un organ privilegiat din punct de vedere imunologic.

Tot în acest cadru semnalăm faptul că o poziție oarecum specială o ocupă *sarcina cervicală* (fig. 79), pe care o prezentăm pentru interesul ei obstetrical. Ea este o sarcină ectopică cu frecvență redusă. În comparație cu sarcina tubară, întîlnită în 92—98% din totalul sarcinilor extrauterine, sarcina cervicală are frecvența de 0,15% (Breen, 1970). Shingawa și Nagayama (1964) o prezintă cu o frecvență de 1/1 000 în Japonia și Baker, 1/16 000 în Australia. În determinarea ei sînt discutate: multiparitatea, avorturi precedente repetate, decalajul — prin dezechilibru hormonal — între momentul de pregătire a endometrului pentru implantare și momentul cînd blastocistul ajunge în cavitatea uterină, alte tulburări hormonale majore sau leiomiomul corpului uterin. În ultimii 5 ani, sarcina cervicală a început să fie diagnosticată ultrasonografic. Ea se termină prin *avort spontan* și datorită hemoragiilor mari care se produc se rezolvă prin histerectomie totală și deci pierderea funcțiilor de reproducere. Recent se citează 2 cazuri în literatură, la care, pentru salvarea funcției de reproducere la parturiente tinere, s-a practicat cu succes și observație foarte atentă postoperator, ligatura bilaterală a arterelor iliace interne, înlăturîndu-se astfel hemoragia și păstrînd sarcina, fără necroză uterină (Nelson M. Roland, 1979).

Blastocistul bilaminar *(Blastocystis bilaminaris)* al doilea stadiu în evoluția blastocistului, se caracterizează prin: procese de diferențiere la nivelul embrioblastului, avînd ca rezultat formarea discului embrionar bilaminar) apariția primordiului cavității amniotice; dubla stratificare a peretelui cavității blastocistului — de unde și numele acestui stadiu și formarea sacului vitelin primar (fig. 80). În paralel, se continuă diferențierea sinciţio- și citotrofoblastului, apar lacunele trofoblastice și progresează implantația blastocistului în endometru.

Embrioblastul, format inițial de masa de celule nediferențiate, de talie mare și reduse numeric (fig. 80), prezintă încă din ziua a 7-a un prim proces de diferențiere. Pe partea sa internă, orientată spre cavitatea blastocistului, se diferențiază un strat unilaminar de celule poliedrice, de talie mică, ce formează *endoblastul (Endoblastus)* numit clasic și *hipoblast (Hypoblastus)*. El constituie deci tavanul cavi-

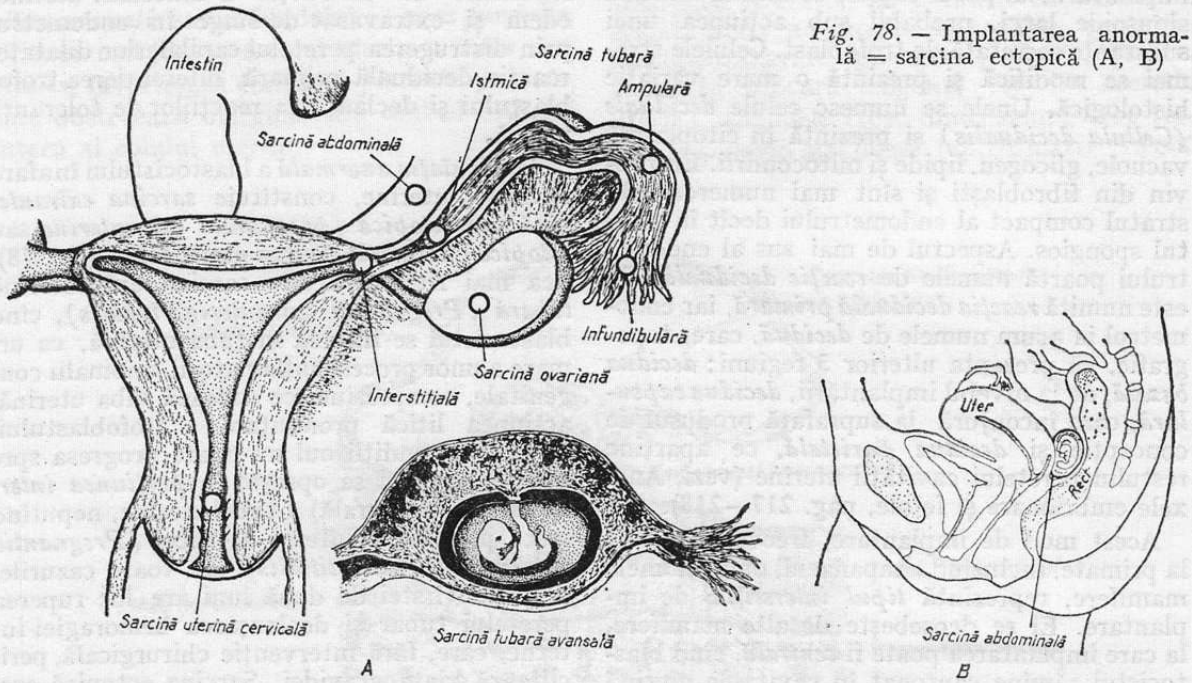


Fig. 78. — Implantarea anormală = sarcina ectopică (A, B)

tății blastocistului. Stratul supraiacent endoblastului, situat sub trofoblast, formează în acest stadiu o placă mai largă alcătuită din celule mari, dispuse neregulat, constituind *ectoblastul (Ectoblastus)* sau *epiblastul embrionar (Epiblastus embryonicus)*. În acest strat, încă

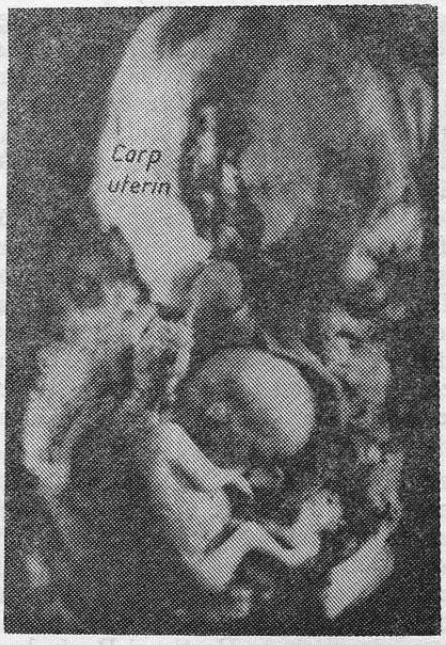


Fig. 79. — Sarcină cervicală (Maternitea Giulești).

în ziua a 7-a spre a 8-a, printr-un proces de cavitație, ce tinde să separe epiblastul de trofoblast, se schițează primordiul *cavității amniotice (Cavitas amniotica)*. Prin reluarea recentă a studiilor asupra *amniogenezei* s-a arătat că primordiul cavității amniotice, la început nu este în contact direct cu trofoblastul polului embrionar, tavanul său fiind format de epiblast. Imediat însă, tavanul se subțiază și dispare parțial, încît temporar cavitatea devine o cupă trofo-epiblastică. Prin proliferarea rapidă a marginilor ei epiblastice tavanul se reface, fiind complet refăcut în ziua a 9-a (Luckett, 1975). Celulele sale devin ulterior amnioblaste. Datele de mai sus se opun ipotezei că amnioblastele se diferențiază din citotrofoblastul polului embrionar, pledînd pentru originea lor ectoblastică.

Planșeul primordiului cavității amniotice, format de epiblast (ectoblast), cu celule care treptat devin columnare, alcătuiește, împreună cu endoblastul (hipoblastul) subiacent, *discul embrionar (Discus embrionycus)*. În *Nomina Embryologica* nu este omologată denumirea de disc embrionar bilaminar sau didermic, ceea ce evită confuzia cu termenul de blastocist bilaminar. El se folosește totuși în limbajul curent.

Sub discul embrionar peretele cavității blastocistului, la început unilaminar, își dublează

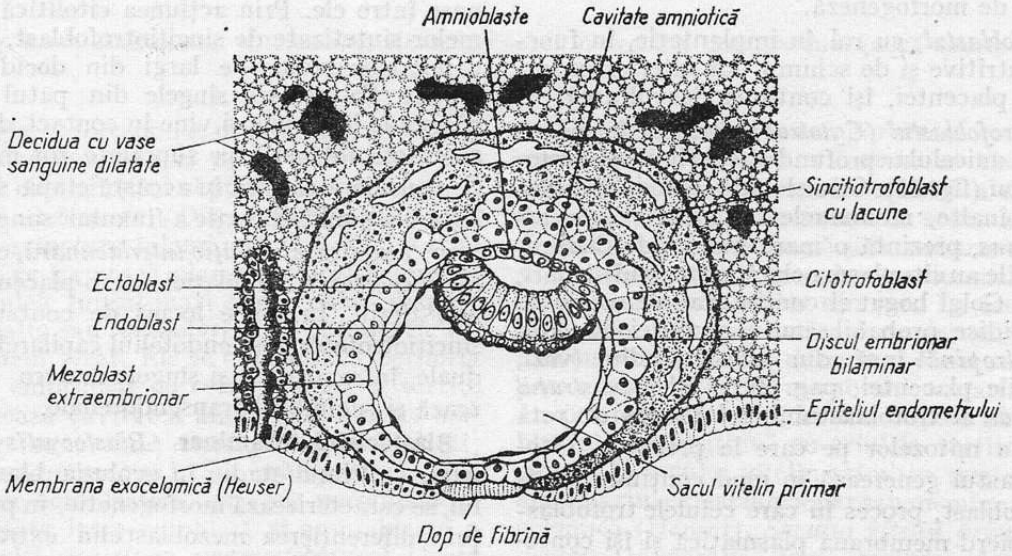


Fig. 80. — Blastocistul bilaminar — ziua 9-a de la fecundație (după Hertig și Rock).

structura, devenind bilaminar. El dă astfel denumirea stadiului de blastocist bilaminar. Procesul constă în diferențierea și apariția, pe suprafața internă a cavității blastocistului, a unui strat de celule turtite care formează *membrana exocelomică (Membrana exocoelomica)* descrisă clasic de Heuser. Ea se continuă proximal cu endoblastul de pe circumferința discului embrionar și cavitatea pe care o delimitează poartă numele de *sac vitelin primar* sau *primitiv (Saccus vitellinus primarius; cavitas vitellina primaria)*. Originea acestui strat celular a fost mult controversată. Se afirmă că se diferențiază din citotrofoblast, iar altă ipoteză susține originea endoblastică, dovedită la maimuță și unele mamifere, fapt pentru care, recent, i s-a dat numele de *endoblast extraembrionar (Endoblastus extraembryonicum)*.

Formarea sacului vitelin primitiv la om rămîne întrucîtva neclarificată, deoarece nu există suficiente cazuri cercetate, iar blastociștii, studiați amănunțit de Peters, Möllendorf, Yale, nu aveau vîrsta corespunzătoare; ei erau de 13—14 zile, deci mai mari (vezi, Sacul vitelin, pag. 201). Semnificația formării sacului vitelin primitiv și a stratului celular care-l delimitează, este de ordin funcțional. În acest stadiu crește intens transportul de fluide și substanțe nutritive preluate de trofoblast din endometrul de sarcină în care se continuă implantarea și care sînt transmise prin intermediul sacului vitelin discului embrionar în creștere și în plin proces de morfogeneză.

Trofoblastul, cu rol în implantație, în funcțiile nutritive și de schimb, iar ulterior în formarea placentei, își continuă dezvoltarea.

Citotrofoblastul (Cytotrophoblastus) formează stratul unicelular profund și continuu al trofoblastului (fig. 80). Celulele sale, bine individualizate, înalte, mononucleate, numite și *celule Langhans*, prezintă o mare putere de diferențiere. Ele au citoplasma clară, mitocondrii mari, aparat Golgi bogat și conțin granule osmiofile sau lipidice, probabil semn al secreției de *coriogonadotropină* încă din acest stadiu (vezi, Funcțiile placentei, pag. 241), El este *stratul generator* al trofoblastului, rol tradus de rata înaltă a mitozelor pe care le prezintă. Citotrofoblastul generează în mod continuu sincițiotrofoblast, proces în care celulele trofoblastului pierd membrana plasmatică și își contopesc citoplasma și nucleii. Formarea de sincițiotrofoblast începe, după cum s-a amintit, la la nivelul polului embrionar și progresează circumferențial odată cu avansarea implantației.

Tot din citotrofoblast, încă în stadiul de blastocist bilaminar, încep să se diferențieze treptat *celule mezenchimale*, care vor forma mezoblastul extraembrionar și potrivit uneia din ipoteze, celulele membranei Heuser (fig. 80),

Sincițiotrofoblastul (Syncytiotrophoblastus), masa citoplasmatică superficială cu numeroși nuclei, produs de citotrofoblast, se mărește ca întindere în jurul blastocistului, începînd de la nivelul polului embrionar (fig. 80). Funcția activă de transport și secretorie pe care o exercită se traduce în structura sa complexă. La suprafața de contact cu endometrul ei prezintă microvili, vezicule de pinocitoză și procese de fagocitoză, iar în citoplasmă conține numeroase mitocondrii, aparat Golgi, lizozomi, centrioli, microfilamente și vacuole. Nucleii bine individualizați, conțin nucleoli denși. Toate acestea sînt semnele unei activități metabolice intense a sincițiotrofoblastului.

În zilele a 8-a și a 9-a, vacuolele citoplasmatice mari ale sincițiotrofoblastului din regiunea polului embrionar încep să conflueze, formînd *lacunele trofoblastice (Lacunae trophoblasticae)*. Ele caracterizează *stadiul lacunar* în evoluția trofoblastului. Pe blastociștii din ziua a 10-a și a 11-a, descriși de Hertig și Rock, lacunele se întind pe o mai mare suprafață a circumferinței sincițiotrofoblastului și încep să fuzioneze între ele. Prin acțiunea citolitică a enzimelor sintetizate de sincițiotrofoblast, peretele capilarelor sinusoide largi din deciduă este erodat. Ca urmare sîngele din patul capilar pătrunde în lacune și vine în contact direct cu sincițiotrofoblastui pe suprafețe tot mai mari. Se consideră că încă în această etapă se stabilește o anumită direcție a fluxului sanguin matern, așa-zisa *circulație interlacunară*, esențială în dezvoltarea circulației utero-placentare de mai tîrziu. În unele locuri de contact între sincițiotrofoblast și endoteliul capilarelor deciduale, între acestea și sîngele matern se realizează și schimburi transendoteliale.

Blastocistul trilaminar *(Blastocystis trilaminaris)*, ultimul stadiu în evoluția blastocistului, se caracterizează morfogenetic, în principal, prin diferențierea mezoblastului extraembrionar, al treilea strat al peretelui blastocistului

(fig. 81). În interiorul acestuia se formează aproape concomitent, celomul extraembrionar şi apare pediculul de fixaţie. Dezvoltarea în acest stadiu se continuă neîntrerupt şi se intrică cu cea din stadiul precedent la nivelul tuturor părţilor componente ale blastocistului cu diferenţierea amnioblastelor, primordiul cavităţii amniotice ia numele de *amnios primar* sau *primitiv (Amnion primarium; primitivum)*.

Stratul endoblastic al discului embrionar formează *tavanul sacului vitelin (Tectum sacci vitellini)*. Celulele sale, la început plate, devin

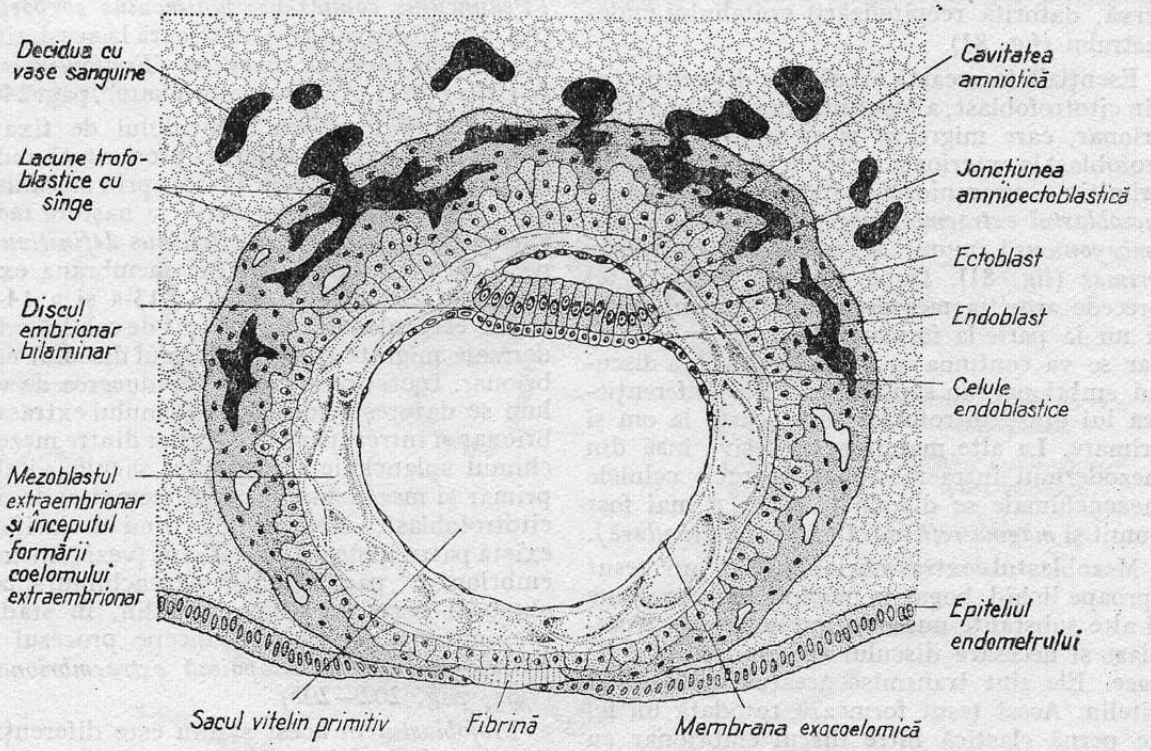


Fig 81. — Blastocistul trilaminar şi stadiul lacunar în evoluţia trofoblastului (după Hertig şi Rock).

Cronologic, el corespunde dezvoltării între zilele a 12-a pînă la a 14-a zi de la fecundaţie, cuprinzînd deci sfîrşitul săptămînii a 2-a.

Discul embrionar (Discus embryonicus) îşi menţine structura bilaminară. La nivelul *ectoblastului* ce formează planşeul cavităţi amniotice, celulele iniţial mari şi neregulat dispuse devin înalte sau *columnare* şi se ordonează într-un singur strat. Ele se continuă la periferia discului embrionar cu celulele mari şi turtite ce tapetează cavitatea amniotică, numite *amnioblaste*, sau *celule amniogene* (amnioblaşti; *cellulae amniogenicae)*. S-a arătat că ele sînt de origine ectoblastică, iar zona marginală de continuitate între ectoblast şi amnioblaste a fost numită *joncţiune amnioectoblastică*. Odată *cubice* şi aşezate într-un singur strat, vor forma *endodermul embrionar (Endoderma embryonicum)*. În viitoarea regiune cefalică a discului embrionar alungit, în formă de scut, aproape de marginea sa anterioară şi într-o arie restrînsă, celulele endoblastice devin columnare, mai înalte decît cele cubice din jur. La începutul săptămînii a 3-a această arie va forma, împreună cu ectoblastul de deasupra, *placa* sau *lama precordală*, viitoarea membrană orofaringiană. La periferia discului celulele cubice ale endoblastului se continuă cu celulele turtite de pe suprafaţa sacului vitelin primitiv, respectiv cu endoblastul extraembrionar sau membrana exocelomică (Heuser). *Sacului vitelin primar* i se descriu topografic două regiuni: *proximală*

(Saccus vitellinus proximalis), sub discul embrionar și *distală (Saccus vitellinus distalis)*, spre polul abembrionar al blastocistului.

În acest stadiu implantația blastocistului în endometru este completă. *Cheagul de fibrină* care astupa zona de penetrație nu se mai observă, datorită reepitelizării epiteliului endometrului (fig. 81).

Esențială în această etapă este diferențierea, din citotrofoblast, a țesutului mezenchimal embrionar, care migrează și se interpune între trofoblast la exterior și peretele sacului vitelin primitiv — cu amniosul, la interior. El formează *mezoblastul extraembrionar (Mezoblastus extraembryonicus)*, numit și *mezoderm embrionar primar* (fig. 81). După cum se constată, el precede apariția mezodermului intraembrionar și nu ia parte la formarea corpului embrionar, dar se va continua cu acesta la periferia discului embrionar, în săptămîna a 3-a. Diferențierea lui din citotrofoblast este certă la om și primate. La alte mamifere el derivă însă din mezodermul intraembrionar. Întrucît celulele mezenchimale se dispun în rețea a mai fost numit și *magma reticulară (Magma reticulare)*.

Mezoblastul extraembrionar este un țesut aproape lichid, bogat în mucină, mucoproteine și alte substanțe nutritive preluate din trofoblast și necesare discului embrionar lipsit de vase. Ele sînt transmise acestuia prin sacul vitelin. Acest țesut formează totodată un fel de pernă elastică între discul embrionar cu anexele sale și patul trofoblastic în care se află.

În interiorul mezoblastului extraembrionar, imediat ce s-a format, iau naștere lacune mari, care, prin fuziune, vor forma o cavitate unică numită *celomul extraembrionar (Coeloma extraembryonicum)* sau *cavitatea corială (Cavitas chorionica)*, ce va dispărea complet abia în săptămîna a 9-a (fig. 82). Prin formarea acestei cavități o parte a mezenchimului extraembrionar este împins către citotrofoblast, devenind *mezoblast extraembrionar somatic* sau *somatopleural*, care, împreună cu trofoblastul, pe care îl căptușește, va forma *corionul (Chorion)*. Altă parte este împinsă spre pereții sacului vitelin primar și discul embrionar, formînd *mezoblastul extraembrionar splanchnic* sau *splanchnopleural*. Teoretic, se consideră că mezoblastul care învelește peretele amniotic este mezoblast somatic. Într-o singură regiune, ce corespunde extremității caudale a discului embrionar și parțial amniosului, rămîne o punte de țesut mezenchimal, care leagă mezoblastul somatic și trofoblastul cu mezoblastul splanchnic și discul embrionar, numită *pedicului de fixație (Pedunculus connexens; pedunculus corporis)* (fig. 82). În dezvoltarea ulterioară la acest nivel se va forma *cordonul ombilical (Funiculus umbilicalis)* (vezi „Anexele embrionare", pag. 246).

Odată cu formarea pedicului de fixație sacul vitelin primar suferă o pronunțată reducere a volumului (zilele 12-13), prin mecanism încă neelucidat. Ca urmare, ia naștere *sacul vitelin definitiv (Saccus vitellinus definitivus)* pe a cărui suprafață internă membrana exocelomică (Heuser), în zilele a 13-a și a 14-a, la om, este înlocuită cu un strat de celule endodermale migrate din endodermul discului embrionar. Ipotetic, se crede că reducerea de volum se datorește formării celomului extraembrionar și întreruperii legăturilor dintre mezenchimul splanchnic al peretelui sacului vitelin primar și mezenchimul corial (somatic) de sub citotrofoblast. Mecanismul fiind neclarificat există patru ipoteze în acest sens (vezi „Anexele embrionare", pag. 201). Din mezenchimul splanchnic al peretelui sacului vitelin, în stadiul presomitic al dezvoltării începe procesul de *vasculogeneză* și *hematopoieză extraembrionară* (vezi, pag. 202—205).

Trofoblastul în acest stadiu este diferențiat în cito- și sincițiotrofoblast pe întreaga circumferință a blastocistului. *Lacunele trofoblastice (Lacunae trofoblastice)*, pline cu sînge matern, se orientează radiar, fiind despărțite de *trabecule* de sincițiotrofoblast (fig. 82). Acesta reprezintă așa-numitul *stadiu trabecular* în evoluția trofoblastului.

În ziua a 12-a și a 13-a, citotrofoblastul începe treptat să invadeze trabeculele sincițiotrofoblastice, formînd *vilozitățile primare (Villus primarius)*. Ulterior, cînd în axul lor va pătrunde mezenchim corial somatic, iau naștere *vilozitățile secundare (Villi secundarii)*, care, odată cu formarea vaselor sanguine în interiorul lor, în etapele următoare devin *vilozități terțiare (Villi tertiarii)* (vezi fig. 86).

Menționăm că odată cu diferențierea sincițiotrofoblastului, din el încep să se desprindă mase citoplasmatice multinucleate, care pă-

trund profund în endometru, unele ajungînd pînă în miometru. Ele sînt numite *celule gigante trofoblastice (Cellula gigantica trophoblastica: polynuclearis, mononuclearis)*. După săptămîna a 4-a numărul lor crește foarte mult și se mențin pînă la sfîrșitul gestației. Citoplasma lor

Tot în primele stadii ale dezvoltării sînt sintetizate și încep să se depună între țesutul uterin și trofoblast *fibrinoidul* și *fibrina*. Ele vor forma două straturi în partea maternă a placentei (straturile Rohr și Nitabuch) și altul în placa corială a părții fetale (stratul Lang-

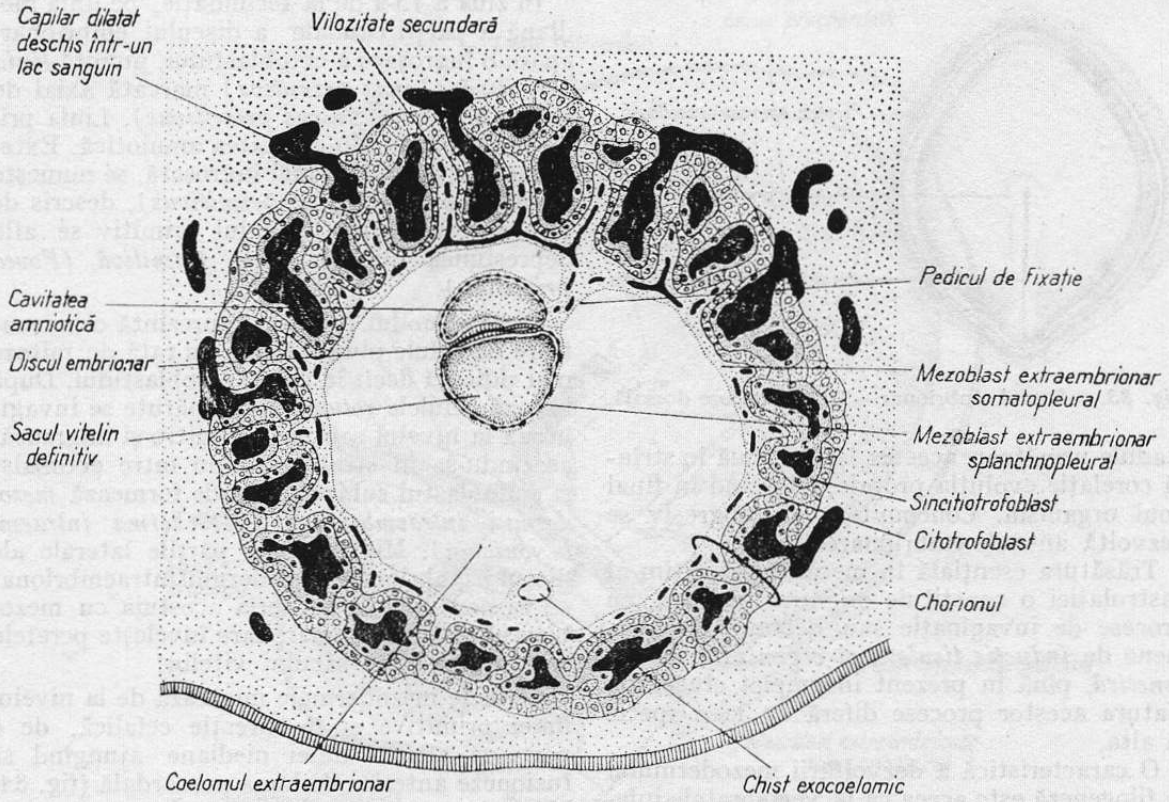


Fig. 82. — Blastocistul implantat. Coelomul extraembrionar.

bazofilă și nucleii mari sînt semne ale sintezei crescute de proteine. De aceea li s-a atribuit rol în producerea de *hormoni* și *enzime*. Pe de altă parte, existența celulelor gigante în plin țesut uterin matern, sugerează participarea lor la realizarea *toleranței* imune față de semialografa embrionului implantat în endometru. Mai tîrziu, după formarea placentei, circa 100 000 celule gigante (1 g greutate) pe zi se desprind de pe vilozități și din spațiile interviloase, pătrund în circulația venoasă maternă, ajungînd în arteriolele și capilarele pulmonare Aici sînt distruse, probabil enzimatic, proces care în plămîn nu se însoțește de semne ale răspunsului imun.

hans) (vezi, fig. 137) Alcătuind o *membrană acelulară* între uterul matern și produsul de concepție, fibrinoidului și fibrinei li se atribuie rol de *barieră imună* între cele două organisme (vezi, „Imunologia sarcinii).

Menționăm că încă la sfîrșitul stadiului de blastocist trilaminar începe să se schițeze la nivelul discului embrionar linia primitivă (fig. 83).

3.2.3. GASTRULAȚIA *(Gastrulatio)*

Gastrulația este o etapă complexă a embriogenezei, caracterizată, în accepțiunea actuală, prin formarea *mezodermului intraembrionar*, în

săptămîna a 3-a de la fecundație. Discul embrionar bilaminar devine *trilaminar* (tridermic). Odată cu apariția mezodermului intraembrionar se individualizează cele trei foițe embrionare sau *primordiile organelor*, care iau acum numele de *ectoderm*, *mezoderm* și *endoderm*. În

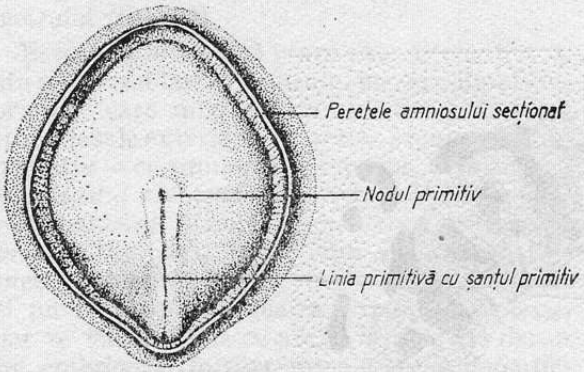


Fig. 83. — Discul embrionar — izolat, vedere dorsală.

stadiile următoare acestea își continuă în strînsă corelație evoluția proprie, edificînd în final noul organism. Concomitent și progresiv se dezvoltă anexele embrionare.

Trăsătura esențială în mecanismul intim al gastrulației o constituie *migrarea celulară*, cu procese de invaginație sau delaminări, fenomene de *inducție tisulară* și *organizare morfogenetică*, pînă în prezent incomplet elucidate. Natura acestor procese diferă de la o specie la alta.

O caracteristică a dezvoltării mezodermului în filogeneză este aceea că la vertebratele inferioare ia naștere din buzele blastoporului, în timp ce la cele superioare și om, derivă din linia primitivă. În sens clasic, mai larg, prin gastrulație se înțelege stratificarea și laminarea celor trei foițe embrionare, proces care începe imediat după segmentație. Un prim stadiu îl constituie, după cum s-a arătat, diferențierea la nivelul embrioblastului (masa celulară internă) a endoblastului și ectoblastului, cu formarea discului embrionar bilaminar. Blastomerele, celule inițial de talie mică, în timpul gastrulației își măresc dimensiunile, ajungînd la mărimea normală. Ele poartă de la început *programul genetic* al diferențierii ulterioare, al cărei rezultat îl constituie individualizarea foițelor embrionare și apariția discului embrionar trilaminar.

La om, etapa corespunzătoare săptămînii a 3-a, dominată de formarea mezodermului intraembrionar, reprezintă **stadiul de disc embrionar** *(Periodus disci embryonici)*. În acest stadiu, prin alungire, discul embrionar se polarizează și ia forma de scut (fig. 83).

În ziua a 15-a de la fecundație, pe linia mediană a părții caudale a discului embrionar, apare o îngroșare a ectoblastului, numită *linia primitivă (Linea primitiva)* marcată axial de *șanțul primitiv (Sulcus primitivus)*. Linia primitivă proemină în cavitatea amniotică. Extremitatea ei cranială, mai îngroșată, se numește *nodul primitiv (Nodus primitivus)*, descris de Hensen. În centrul nodului primitiv se află depresiunea numită *foseta primitivă (Fovea primitiva)*.

Linia și nodul primitiv reprezintă o concentrare de celule pluripotente, cu rată de mitoze mai ridicată decît în restul ectoblastului. După mitoză celulele *rotunde* nou apărute se invaginează la nivelul șanțului primitiv și migrează, așezîndu-se în strat continuu între ectobalst și endoblastul subiacent, unde formează *mezodermul intraembrionar (Mesoderma intraembryonicum)*. Migrînd spre părțile laterale ale discului embrionar, mezodermul intraembrionar se va continua la periferia acestuia cu mezoblastul extraembrionar, care învelește peretele amniosului și al sacului vitelin.

Celulele mezodermale migrează de la nivelul liniei primitive și în direcție cefalică, de o parte și alta a liniei mediane ajungînd să fuzioneze anterior de lama precordală (fig. 84) Masa de țesut mezodermal fuzionat transmedian, anterior de lama precordală, va forma ulterior, în perioada timpurie a șanțului neural, *mezodermul cardiogen (Mesoderma cardiogenicum)*, din care se dezvoltă primordiul cordului și pericardului. În jurul marginii cefalice a discului embrionar, mezodermul cardiogen va fuziona cu mezodermul extraembrionar formînd de timpuriu *septul transvers (Septum transversum)*. La nivelul *lamei precordale (Lamina prechordalis)*, mezodermul nu se interpune între endo- și ectoblast. Discul embrionar, avînd acum formă ovală, prin alungire treptată s-au schițat cele două extremități. Odată cu individualizarea viitoarei extremități cefalice lama precordală ia numele de *membrană orofaringiană primitivă (Membrana stomatopharyngealis primitiva)*.

În regiunea caudală, alte celule derivate din linia primitivă, pătrund în pedicului de fixație, formînd *mezodermul secundar* al acestuia. Tot la nivelul extremității caudale, posterior de linia primitivă, endoblastul vine în contact direct cu ectoblastul, formînd o membrană bilaminară, numită *membrana cloacală (Membrana cloacalis)*. Odată cu formarea acestei membrane, din endodermul tavanului sacului vitelin, caudal de membrana cloacală, ia naștere *diverticulul alantoidian (Ductus allantoicus)*, care pătrunde în pedicului de fixație (fig. 85).

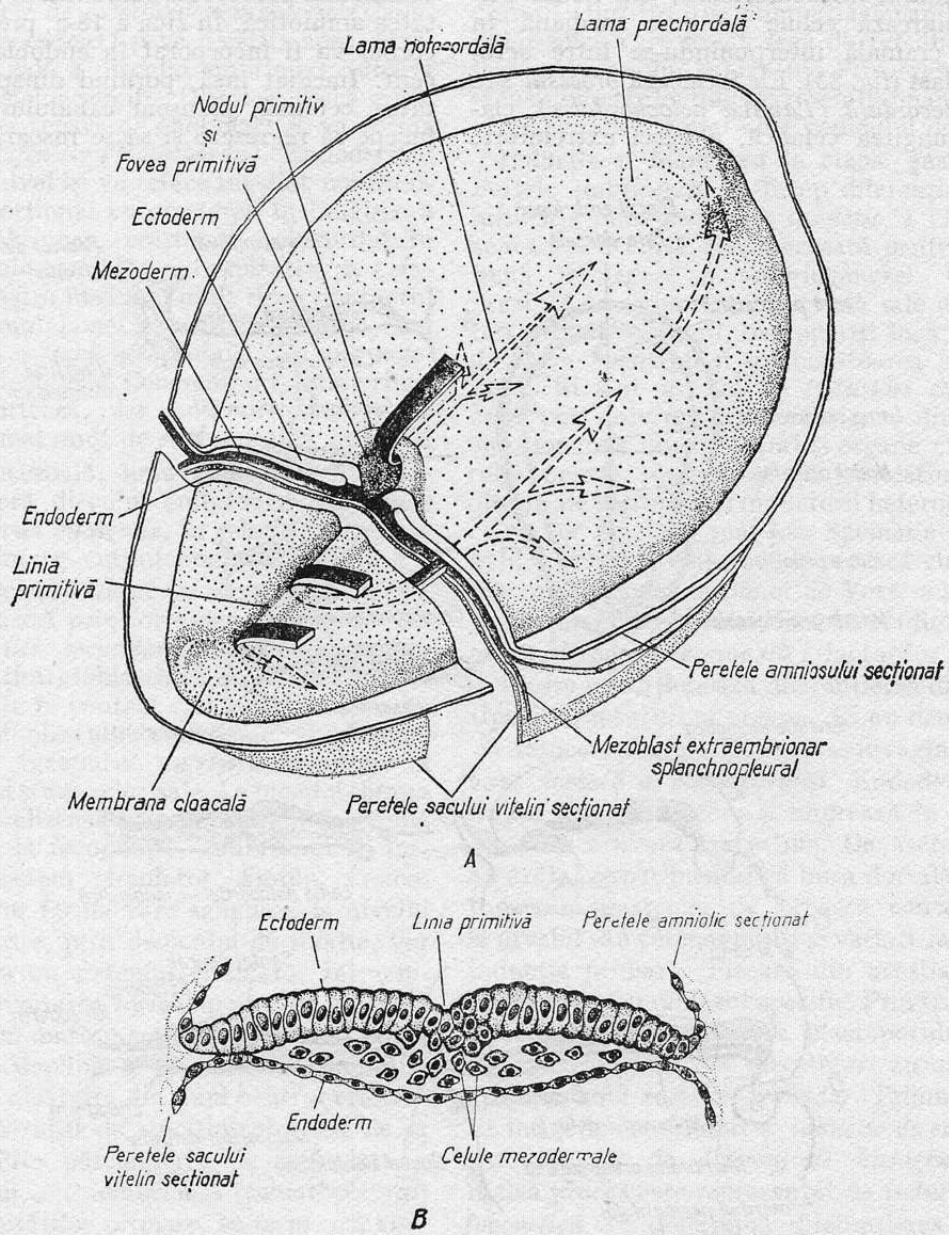


Fig. 84. — Formarea mezodermului intraembrionar. A = Discul embrionar alungit. Săgețile indică direcțiile de migrare a celulelor mezodermale. B = Secțiune transversală a discului embrionar la nivelul liniei primitive (după Tuchmann-Duplessis).

La om alantoida este rudimentară; la alte vertebrate are rol de rezervor de urină. Cele două membrane, orofaringiană și cloacală, sînt bine individualizate la jumătatea săptămînii a treia.

Formarea notocordului. Odată cu formarea mezodermului intraembrionar, din nodul primitiv migrează celule pe linia mediană în direcție cranială interpunîndu-se între ecto- și endoblast (fig. 85). Ele formează *procesul* sau *lama notocordală (Lamina notochordalis)*, clasic, prelungirea cefalică, a cărei extremitate cranială ajunge să adere de lama precordală. În ziua a 16-a — a 17-a, începînd de la foseta primitivă, în procesul notocordal se invaginează un canal care îl străbate în lung, numit *canalicul notocordal (Canaliculus notochordalis)*. Prin deschiderea sa în centrul nodului primitiv, canalicul notocordal comunică dorsal cu cavitatea amniotică. În ziua a 18-a, procesul notocordal va fi încorporat în endoblastul subiacent. Imediat însă, pornind dinspre extremitatea cefalică, planșeul canalului notocordal începe să regreseze și să se resoarbă, în timp

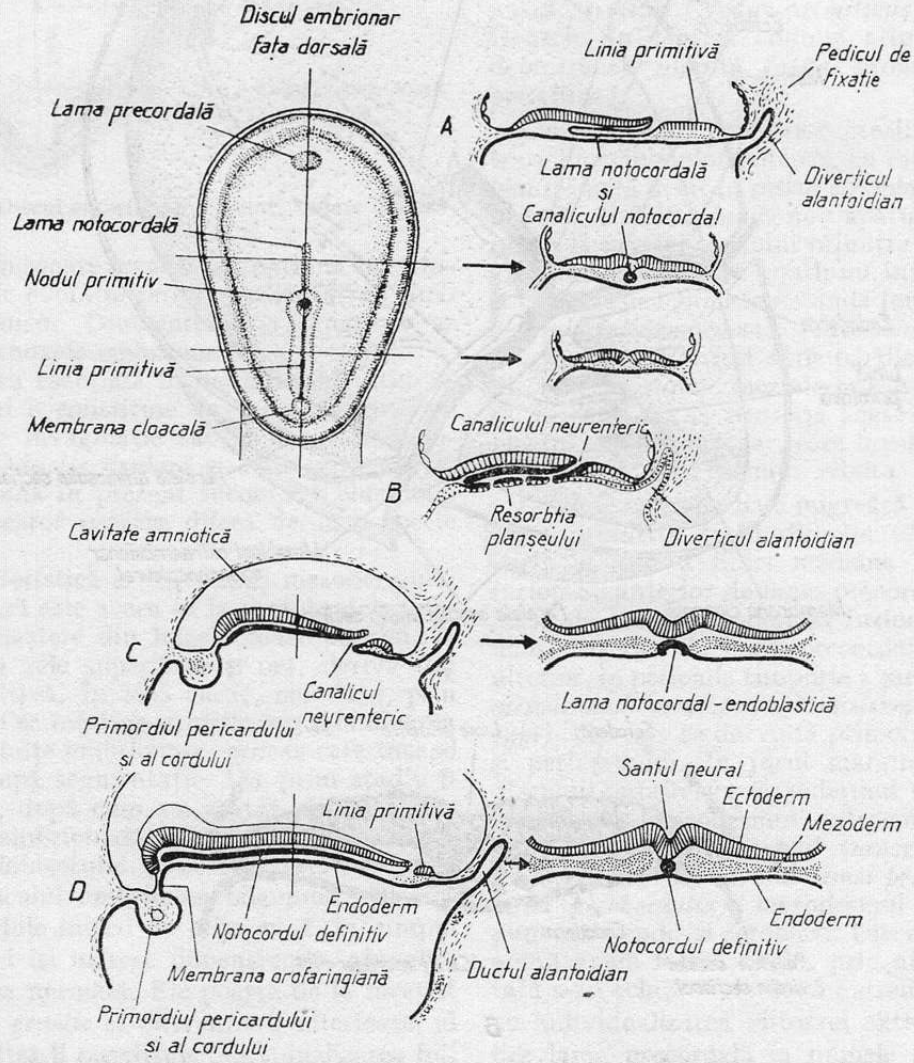


Fig. 85. — Formarea notocordului. A, B, C, D = secțiuni medio-sagitale prin discul embrionar.

ce tavanul său, înglobat în endoblast, formează cu acesta *placa notocordală* sau *lama notocordal-endoblastică*, un cordon longitudinal median în tavanul sacului vitelin. În acest fel, prin intermediul canalului notocordal se realizează o comunicare directă între cavitatea amniotică și sacul vitelin. Această comunicare poartă numele de *canalicul neurenteric (Canaliculus neurentericus)* și va persista spre extremitatea caudală a discului embrionar, pînă la apariția primelor somite. Ulterior, placa notocordală se va separa de endoblast și va forma *notocordul definitiv (Notochorda)*. Endodermul de la acest nivel își va reface imediat continuitatea. Proporțional cu creșterea în lungime a discului embrionar, crește și notocordul în direcție cefalo-caudală; extremitatea sa cefalică își va păstra însă mai mult timp contactul cu endodermul lamei precordale. Notocordul își formează o *teacă notocordală (Vagina notochordalis)*, de înveliș. Concomitent, linia primitivă se scurtează, iar nodulul primitiv se apropie tot mai mult de extremitatea caudală.

Lama precordală, linia primitivă și notocordul conferă discului embrionar trilaminar *planul simetriei bilaterale*, în relație cu care se va edifica întreg corpul embrionar.

Evoluția trofoblastului în săptămîna a 3-a se caracterizează prin formarea *vilozităților secundare (Vilii secundarii)*. Formarea trabeculelor sincițiotrofoblastului și a vilozităților primare ce vin în contact cu sîngele matern în lacunele trofoblastului constituie, după cum s-a amintit, începutul *nutriției hemotrofe* a blastocistului și anexelor sale. La început, hrana acestuia se realizează prin imbibiție, dar după a 20-a zi de la fecundație, embrionul își formează un sistem circulator simplu. Concomitent, se vor forma vase sanguine la nivelul corionului, care, prin pediculul de fixație, vor face legătura cu sistemul circulator intraembrionar. Dezvoltarea formațiunilor de legătură cu organismul matern continuă progresiv, pînă la formarea deplină a placentei. Vilozitățile primare sînt alcătuite din axul central citotrofoblastic și stratul de sincițiotrofoblast de la suprafață. Prin pătrunderea de astă dată a mezoblastului extraembrionar (somatopleural) în axul vilozităților primare, se formează *vilozitățile secundare (Vilii secundarii)* ale trofoblastului (fig. 86). Mezenchimul din axul vilozităților secundare conține fibrolaști cu nuclei cilindrici lungi și *histiocite* sau *celulele Hofbauer*, foarte active metabolic (W. Bargmann, H.F. Geller). Alți autori (G. Hörmann, L. Strauss) le descriu ca celule cu funcții de transport în vilozitățile încă insuficient vascularizate. La sfîrșitul săptămînii a 3-a, în mezenchimul vilozității se diferențiază capilare sanguine mici, care se vor lega de rețeaua vasculară a corionului subiacent. Prin creșterea dimensiunilor celomului extraembrionar, se individualizează tot mai bine pediculul de fixație.

Inducția și inductorii în etapa gastrulației. Foițele embrionare își încep diferențierea sub influența unor *factori de inducție*, a căror prezentare succintă este necesară pentru o mai bună înțelegere a embriogenezei. Gastrula prezintă în anumite regiuni ale sale **organizatori primari** normali, descoperiți încă în 1924, de către Spemann și colaboratoarea sa, Mangold. Ei sînt un tip de *inductori complecși*, care pot determina diferențierea din foițele embrionare a unor țesuturi și organe cum sînt: tubul neural, somitele și tubul intestinal, fiind diferiți de factorii sau inductorii heterogenetici, ce se vor prezenta mai jos. Spemann și Mangold, lucrînd pe embrioni de broască cu metoda marcajului, pusă la punct de Voss, au evidențiat la nivelul gastrulei, încă în stadiul ei timpuriu, *dispoziția regională* a factorilor prospectivi, care condiționează diferențierea diverselor tipuri de țesuturi și organe. Ei au demonstrat că notocordul are originea și se invaginează din *buza dorsală a blastoporului*. Endodermul, la rîndul său, ia naștere și migrează în interior din *buza ventrală* a acestuia. De asemenea, ei au arătat experimental că buza dorsală a blastoporului gastrulei de broască concentrează la nivelul său cei mai mulți și variați factori de inducție primară. Fiecare din aceștia induce diferențierea unui țesut specific. Prin transplantarea buzei posterioare a blastoporului, pe o altă gastrulă, cei doi cercetători au constatat apariția unui *embrion secundar*. Primul proces de inducție este numit și *inducție de evocare* și are caracter de *diferențiere histogenetică*. Al doilea proces este reprezentat de *inducția morfogenetică*, ce determină diferențierea și dezvoltarea unor părți și a corpului embrionar în întregime (L. A. Romanoff, 1960).

La păsări și mamifere, inductorii sînt cantonați la nivelul *liniei primitive*. Problema nu este însă definitiv rezolvată. Există ipoteza că inductorii sau organizatorii primari sînt *substanțe chimice* lipsite de specificitate, ca: glicogenul, hormonii steroizi, proteine, nucleoproteine sau substanțe care intră în metabolismul acestora. Regiunea indusă trebuie să fie competentă de a reacționa la inductor sau *nedeterminată* și capabilă de a fi *determinată*. Același țesut este deci nedeterminat și determinat în faze diferite ale dezvoltării. Țesutul indus are, la rîndul său, propria capacitate de a reacționa și forma organele derivate din el. Waddington susține totodată că unele țesuturi sînt capabile de autodeterminare.

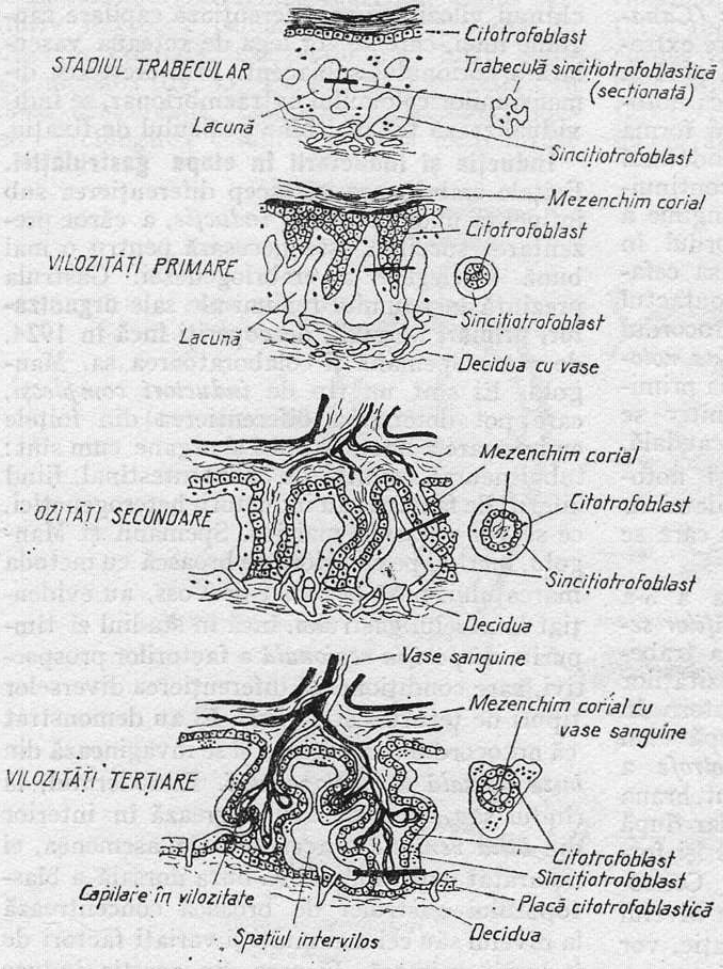


Fig. 86. — Formarea vilozităților placentare (primare, secundare, terțiare).

S-a constatat experimental, la păsări, că influența inductoare a liniei primitive diminuă în direcție cranio-caudală, nodul primitiv fiind centrul inductor primar (Wetzel, 1925; Rawles, 1932). Unii autori susțin că linia primitivă ar fi cea care induce diferențierea plăcii neurale și a endodermului subiacent (Schmidt, 1933). Dar, s-a demonstrat ulterior că în faza terminală a gastrulației, la păsări și mamifere, *notocordul* este cel care induce diferențierea plăcii neurale (Woodside, 1937). La aceasta în 1955 Spratt a adus argumente pentru participarea și a mezodermului paraxial cu condiția ca notocordul să-și păstreze legătura cu nodul primitiv, centrul său de diferențiere. În orice caz, este cert faptul că o grefă de notocord sub ectodermul viitoarei regiuni a abdomenului duce în final la formarea unui tub neural în acea regiune (vezi fig. 164 E).

În 1934, Holtfretter a descoperit o altă categorie de substanțe pe care le-a folosit în cercetările de embriologie experimentală numite **inductori heterogenetci.** Aceș'ia sînt substanțe chimice extrase din omogenate de organe prin diverse metode biochimice. Tiedeman a descoperit din notocordul de pește un factor inductor eterogen, care este distrus de tripsină, ceea ce înseamnă că este o proteină care, s-a constatat ulterior, are greutatea moleculară de 25 000. Această proteină induce, experimental, *formarea somitelor trunchiului* și totodată are efect *endodermizant*. Acest factor este asemănător cu un factor inductor izolat de cercetătorul japonez Takata, din măduva osoasă a cobaiului. El este tot o proteină și purificat pe cale cromatografică a primit denumirea de factorul E_{15}, care induce formarea somitelor și diferențierea endodermului. De asemenea, Kuusi și Takata au extras din ficatul și rinichiul de cobai un precipitat pe care l-au separat

în două fracțiuni: una care conține ARN, ce poate fi distrus de ribonuclează, și alta reprezentată de proteine, distrusă de tripsină. Fracțiunea care conține ARN induce diferențierea *prozencefalului* și *mezencefalului*, iar cea proteică sau spino-caudală induce *formarea măduvei spinării* și a *cozii*. Acțiunea acestora este anihilată prin distrugerea uneia sau altei fracțiuni, cu ribonuclează și tripsină.

Astăzi se încearcă izolarea factorilor de inducție, prin *metode biologice*, ca acelea care folosesc *anticorpii*.

În procesul de diferențiere și creștere celulară s-ar putea să-și găsească locul și **factorul de creștere,** descoperit de Rita Levi-Montalcini și Stanley Cohen, laureați ai premiului Nobel pentru medicină în 1986. Acest factor conține în molecula sa 23 aminoacizi. Cei doi cercetători au identificat totodată receptorul factorului de creștere la suprafața celulelor nervoase. Injectarea acestui factor la puii de șoarece accelerează cu 7 zile diferențierea și creșterea unor organe (deschiderea ochilor, creșterea dinților etc.). El influențează dezvoltarea celulelor nervoase, a celulelor dermului și ochiului. În salivă se găsește o asemenea substanță care stimulează vindecarea rănilor. Factorul de creștere se mai află în sînge și alte țesuturi, fiind considerat un nou hormon. De altfel, cercetările lui Rita Levi-Montalcini din perioada anilor 1960—1970 au început cu descoperirea unei substanțe eliberată de celulele tumorale în cultură de celule, din care s-a izolat și purificat factorul nervos de creștere (NGF). S-a constatat în acea etapă că factorul nervos de creștere acționează direct — în ciclul inițial de viață — asupra creșterii și menținerii celulelor nervoase receptoare (senzitive) și — în tot timpul vieții — asupra celulelor nervoase din ganglionii simpatici. Efectul de creștere al NGF se produce în concentrații de 10^{-9}M în culturile de celule. Efectele *in vivo* au fost studiate la embrionii de găină și de asemenea, la nou-născuții și adulții unor categorii de mamifere. La embrionii de găină, NGF are o puternică acțiune de *hipertrofiere* și *hiperplazie* asupra celulelor nervoase senzitive (receptoare) și celulelor simpatice. La nou-născuții și adulții mamiferelor studiate efectul NGF se restrînge numai la ganglionii simpatici, ceea ce sugerează că intervine și asupra procesului de diferențiere. S-a arătat, la acea dată, că la *nivel celular*, NGF activează metabolismul glucozei, biosinteza de lipide în celulele nervoase senzitive și ale ganglionilor simpatici, precum și în sinteza de proteine și îndeosebi în sinteza de ARN, sau acționează asupra inhibitorilor metabolici specifici. Faptul că NGF stimulează sinteza de ARN sugerează că intervine în procesul celular esențial de *sinteza proteinelor* (ARN_m), mai degrabă decît în activarea unor componente celulare preexistente. Faptul este argumentat și prin creșterea ratei de încorporare a aminoacizilor în celule. De asemenea pledează pentru acest mecanism și rezultatele experimentelor cu *inhibitori specifici* ca Actinomicina-D, care, prin ADN inhibă sinteza de ARN, contracarînd acțiunea NGF și de asemenea Puromicina, care este un supresor al sintezei de proteine, dar nu înlătură acțiunea factorului în sinteza de ARN. Factorul nervos de creștere are acțiune anabolizantă deci, iar creșterea ratei sintezei de proteine și lipide, cît și activarea utilizării hidraților de carbon în celulă reflectă acțiunea NGF în realizarea homeostaziei celulare, care, în final, se traduce prin creștere celulară.

Migrarea celulară. S-a arătat mai sus că o caracteristică principală a gastrulației o constituie *migrarea celulară*, care s-a reprodus pozitiv în culturile de celule. Acest proces, dezlegat parțial, constituie, împreună cu inductorii și organizatorii, un mare beneficiu pentru înțelegerea stadiului *persomitic* și *prenotocordal* al embriogenezei. Problema migrărilor celulare în această etapă a dezvoltării embrionare a început să fie mai bine înțeleasă odată cu stabilirea modului de migrare a *celulelor germinale primordiale*. S-a demonstrat histochimic și cu radioizotopi că aceste celule, cu originea în endodermul sacului vitelin, la joncțiunea acestuia cu ductul alantoidian, ajung în creasta gonadală. *Migrarea celulară* este un fenomen complex al gastrulației și se aseamănă întrucîtva cu migrările celulare din procesele inflamatorii (leucocite, macrofage etc.), în care mai multe tipuri de celule sînt mobilizate spre regiunile țintă. Recent s-a demonstrat experimental migrarea unor tipuri de celule în *stadiul matur*, respectiv la adult și, de asemenea, migrarea *neoblastelor* în cancer, în care s-a arătat că celulele maligne se răspîndesc nu

numai pe cale limfatică sau sanguină, ci și prin migrare celulară directă. Celula canceroasă poate ajunge la distanță de la început, în regiuni îndepărtate de sediul primar al malignizării. Deplasarea la distanță de locul de origine a celulelor maligne se aseamănă cu migrările celulare în procesele normale din embriogeneză. *Gastrulația* presupune migrări celulare prin *convergență:* medială, laterală; prin *divergență* și de *extensie antero-posterioară,* la acestea adăugîndu-se ulterior *migrările din organogeneză.* Mecanismul îl constituie alungirea celulelor și emiterea de *pseudopode,* alunecările sub formă de *unde* și *contact adeziv intercelular.* Se consideră că există un *control al migrării* prin inhibiția de contact, așa cum s-a demonstrat în culturi la migrarea fibroblastelor. Alte ipoteze susțin *adeziunea la substrat,* cît și ghidarea prin *contact intercelular,* contactul ducînd la rotunjirea celulelor în timpul migrării. Astăzi sînt mai bine cunoscute migrările în culturi de celule, experimentate și cu ajutorul tripsinei. Ele nu sînt dezlegate însă *in vivo,* decît pentru unele categorii de celule, cum sînt celulele din crestele neurale, care ajung să formeze medulosuprarenala, ganglionii spinali, ganglionii simpatici, celulele cromafine din formațiunile glomice sau să populeze prin melanoblaste întreg epidermul.

3.2.4. NEURULAȚIA *(Neurulatio)* ȘI DEZVOLTAREA ULTERIOARĂ A FOITELOR EMBRIONARE

Dezvoltarea în perioada de la sfîrșitul săptămînii a 3-a pînă în săptămîna a 8-a, cînd se termină embriogeneza și începe *perioada fetală,* se caracterizează prin importante transformări morfogenetice ale foițelor embrionare. Concomitent se dezvoltă anexele embrionului. În această etapă se dezvoltă în continuare *primordiile organelor* și se definitivează *forma exterioară a corpului embrionar.* Din această cauză ea a fost numită și *perioada embrionară* a dezvoltării intrauterine. Întrucît la începutul ei din ectodermul embrionar se formează șanțul și tubul neural, prima parte a perioadei embrionare a fost numită *neurulație* și considerată drept *fază finală* a gastrulației.

În această etapă are loc evoluția și diferențierea paralelă a celor trei foițe embrionare, ele constituind substratul *organogenezei (Organogenesis).* Fiecare foiță își urmează schema proprie de diferențiere, dar specificitatea lor nu este absolută. Dovada experimentală că țesutul mezenchimal se dezvoltă nu numai din mezoderm, ci se poate forma și din ecto- și endoderm, contrazice ipoteza specificității absolute a foițelor embrionare. Diferențierea celor trei foițe se realizează în strînsă corelație. Dacă diverși factori perturbă interrelația dintre ele pot apare malformații (vezi „Cauzele malformațiilor congenitale", pag. 611). În comparație cu potențialitatea formativă crescută a blastomerelor inițiale, diferențierea foițelor embrionare este mai restrînsă, ca urmare a însăși diferențierii lor. Pentru a se ușura înțelegerea se vor prezenta în continuare dezvoltarea și derivatele fiecărei foițe embrionare în parte.

3.2.4.1. Ectodermul embrionar *(Ectoderma embryonicum)*

Ectodermul formează foița dorsală a discului embrionar trilaminar și se continuă la periferie cu învelișul epitelial al cavității amniotice (fig. 87). El participă de timpuriu la formarea discului embrionar și constituie podișul cavității amniotice. La nivelul său, pe linia me-

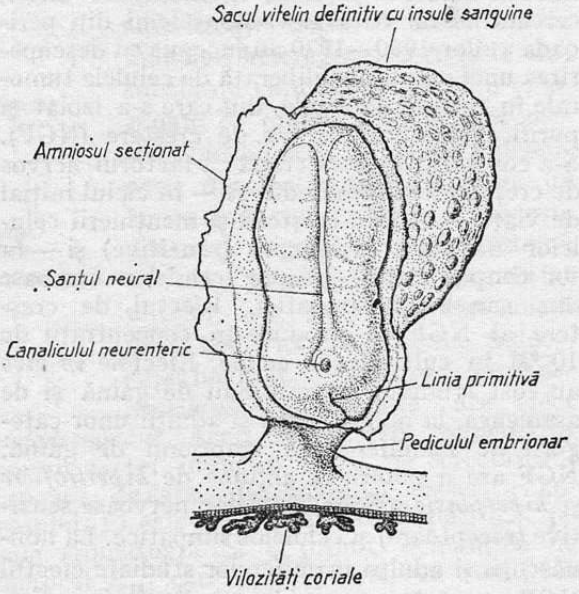


Fig. 87. — Embrion uman de 2 mm. Stadiul presomitic, vedere dorsală (reconstrucție după Graf v. Spee, — 30).

diană, de la marginea posterioară a lamei precordale pînă la marginea anterioară a nodului primitiv, se produce o îngroşare a ectodermului în formă de bandă longitudinală, numită **placa** sau **lama neurală** *(Lamina neuralis)*. Ea se formează încă în săptămîna 3-a, în partea cranială a discului embrionar şi constituie *primordiul sistemului nervos* (fig. 88). Pe toată lungimea ei, sub placa neurală, se află notocordul. Diferenţierea plăcii neurale din ectoderm este determinată, după cum s-a arătat, de *factori de inducţie* produşi de celulele notocordului. În părţile laterale, prin două benzi subţiri de ectoderm, placa neurală se continuă cu restul ectodermului. Zona de continuitate între placa neurală şi ectoderm se numeşte **joncţiune neuroectodermală** *(Junctio neuroectodermalis)*. Aceste benzi de joncţiune împreună cu ectodermul adiacent se ridică la suprafaţă, formînd două proeminenţe longitudinale, numite *plicile neurale (Plica neuralis)*. Ele mărginesc de o parte şi alta **şanţul neural** *(Sulcus neuralis)*, format prin invaginarea plăcii neurale (fig. 87). Din zonele de joncţiune neuroectodermală se vor forma, în lungul plicilor neurale, *crestele neurale (Crista nenralis)* (fig. 88 şi fig. 91). În dezvoltare, această etapă reprezintă *perioada timpurie a şanţului neural*, numită şi *stadiul presomitic* al embriogenezei. În paralel cu transformările ectodermului, în acest stadiu mezodermul intraembrionar se diferenţiază în: *mezoderm paraxial, intermediar* şi *lateral*. S-a individualizat notocordul, dar nu au apărut încă somitele. Cranial se formează *mezodermul capului (Mesoderma capitis)*, iar în jurul plăcii precordale, *mezodermul cardiogen (Mesoderma cardiogenicum)*. La extremitatea caudală persistă canalicului neurenteric.

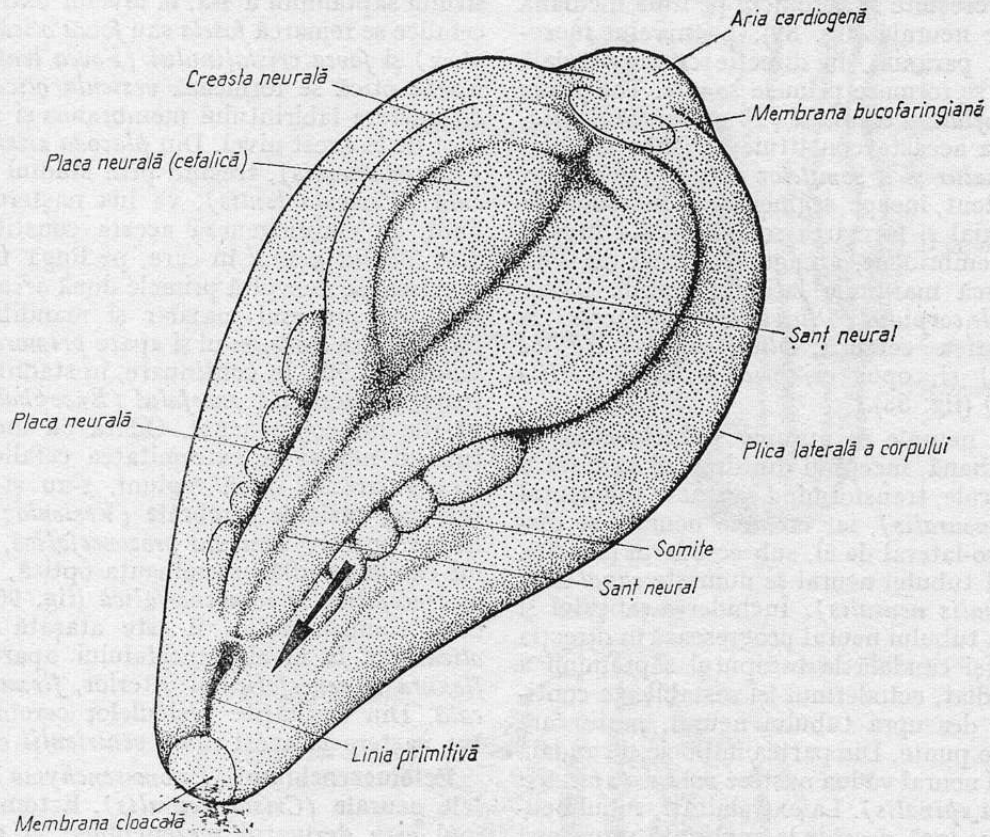


Fig. 88. — Embrion uman în perioada şanţului neural şi a somitelor imature (după Tuchmann-Duplessis).

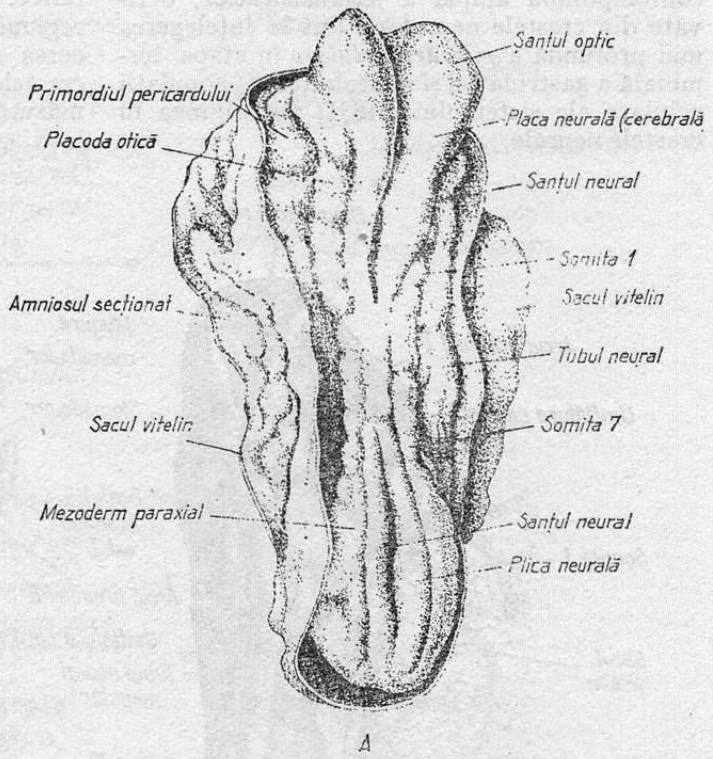
În continuare, la nivelul extremității craniale, placa neurală (cefalică), se dezvoltă preponderent, lățindu-se foarte mult (fig. 88). De timpuriu apar, la acest nivel, *șanțul optic (Sulcus opticus)* și se schițează *placoda otică (Placoda otica)*. Se remarcă de asemenea tendința de creștere și apropiere pe linia mediană a plicilor neurale (fig. 89). La nivelul mezodermului paraxial, în direcție cranio-caudală încep să se formeze primele *somite*. Tot acum apare *umflătura cardiacă (Prominentia cardiaca)*. Faza aceasta constituie *perioada șanțului neural matur și a somitelor imature*, deoarece, concomitent, începe segmentarea mezodermului paraxial și formarea somitelor. La nivelul discului embrionar, alungit în formă de scut, se remarcă marginile laterale numite *plicile laterale ale corpului (Plica lateralis corporis)*, la extremitatea cefalică, *plica capului (Plica capitalis)* și, opus ei, *plica caudală (Plica caudalis)* (fig. 88).

Plicile neurale se apropie și fuzionează pe linia mediană, începînd din dreptul somitei a 4-a cervicale, transformînd șanțul în **tub neural** *(Tubus neuralis)*, iar crestele neurale se dispun dorso-lateral de el, sub ectoderm (fig. 91). Lumenul tubului neural se numește *canal neural (Canalis neuralis)*. Închiderea șanțului și formarea tubului neural progresează în direcția cranială și caudală la începutul săptămînii a 4-a. Imediat, ectodermul își restabilește continuitatea deasupra tubului neural, peste care trece ca o punte. Din partea mijlocie și caudală a tubului neural va lua naștere *măduva spinării (Medulla spinalis)*. La extremități, tubul neural rămîne însă deschis la suprafață prin două orificii, *neuroporul rostral (Neuroporus rostralis)* și *caudal (Neuroporus caudalis)*. Aceste orificii se închid odată cu formarea primelor vase sanguine, care vor hrăni pereții tubului neural. Pînă la acea dată primordiile sistemului nervos sînt scăldate în lichidul amniotic, din care probabil își procură hrana. Neuroporul anterior se închide în ziua a 25-a, în plin stadiu somitic, iar cel posterior cu 2 zile mai tîrziu. Odată cu închiderea șanțului neural, crestele neurale se detașează de ectoderm formînd, dorso-lateral de tubul neural, două cordoane longitudinale. Din acestea se vor forma ganglionii și fibrele senzitive ale nervilor cranieni și spinali, partea periferică a sistemului nervos autonom, medulara glandei suprarenale etc. În tot acest timp în pereții șanțului și tubului neural continuă procesul de *histogeneză (Histogenesis)* cu diferențierea celor trei straturi: *ependimar (Stratum ependymale)*, *paleal (Stratum palliale)* și *marginal (Stratum marginale)*. În această fază, corespunzînd sfîrșitului săptămînii a 4-a, la nivelul extremității cefalice se remarcă *foseta* sau *fovea otică (Fovea otica)* și *fovea cristalinului (Fovea lentis)*. Din foseta otică se formează *vezicula otică*, ce va da naștere labirintului membranos și receptorilor de la acest nivel. Din *placoda cristalinului (Placoda lentis)*, trecînd prin stadiul de *veziculă (Vesicula lentis)*, va lua naștere cristalinul. În embriogeneză acesta constituie *stadiul tubului neural* în care, pe lîngă formarea acestuia, se dezvoltă primele două *arcuri branhiale* cu procesul maxilar și mandibular, se formează *stomodeum*-ul și apare *primordiul cordului* (fig. 90). În continuare, în stadiile următoare, se dezvoltă *encefalul (Encephalon)*, cu părțile lui componente. Odată cu închiderea tubului neural la extremitatea cefalică, prin strangulare în două regiuni, s-au și schițat cele trei **vezicule cerebrale** *(Vesiculae cerebrales)*, respectiv, *vezicula prozencefalică*, la nivelul căreia se află proeminența optică, *vezicula mezencefalică* și *rombencefalică* (fig. 90). Veziculei rombencefalice îi este atașată *vezicula otică*. Tot la nivelul encefalului apare inițial *flexura mezencefalică* și ulterior, *flexura cervicală*. Din cavitățile veziculelor cerebrale vor lua naștere la acest nivel *ventriculii cerebrali*.

Ectomezenchimul *(Ectomesenchyma)* și **crestele neurale** *(Crista neuralis)*. Ectomezenchimul este derivatul mezenchimal al crestelor neurale. În *Nomina Embryologica*, pentru ectomezenchim s-a inclus și termenul de *ectomezoderm (Ectomesoderma)*, iar în literatura de specialitate se folosește curent cel de *mezectoderm* (neomologat).

Ectomezenchimul și crestele neurale sînt abordate larg și intensiv în cercetarea științifică actuală din următoarele considerente: 1) ectomezenchimul contribuie la dezvoltarea normală a feței și regiunii branhiale, fapt pentru care, recent, malformațiile congenitale ale feței sînt considerate *neurocristopatii;* el dă naștere la mai multe tipuri de celule și țesuturi; 2) teoretic, dezvoltarea ectomezenchimului din crestele neurale a demonstrat *lipsa specificității absolute* a foițelor embrionare; 3) cercetarea

Fig. 89. — A. Embrion uman în perioada tubului neural, cu 7 perechi de somite, vedere dorsală (după Streeter).



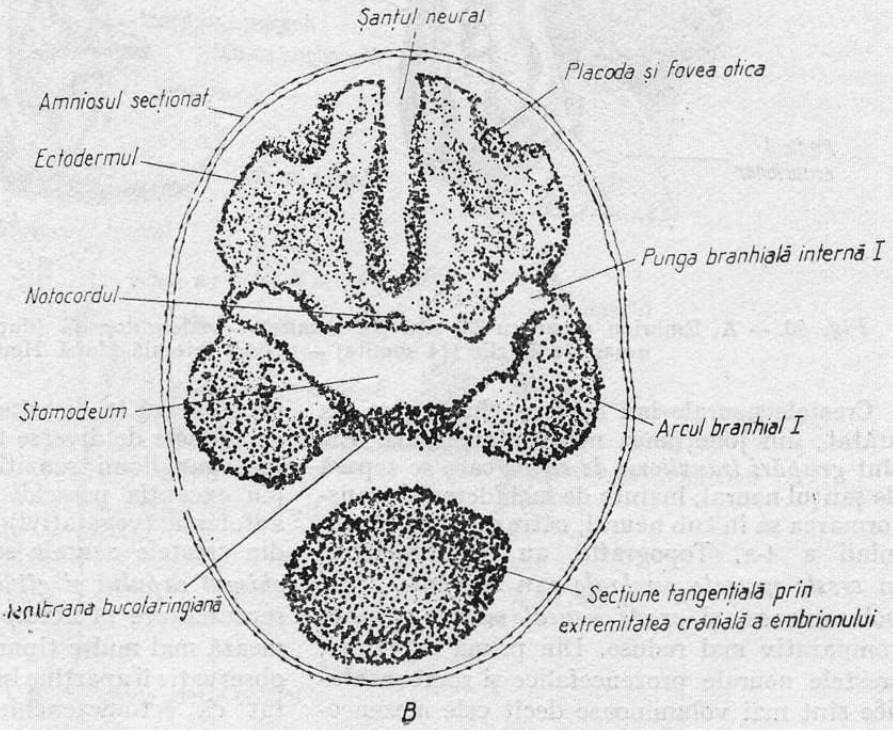


Fig. 89. — *B.* — Secțiune transversală prin placoda și fovea otică la un embrion uman cu 16 somite (după Bartelmez și Evans).

contemporană amplă a *melanoblastelor*, derivate din crestele neurale, a dus la înțelegerea mai profundă a *migrării celulare* în etapa terminală a gastrulației și neurulației; 4) populații celulare ale sistemului APUD au originea în crestele neurale.

falice. De asemenea ele își reduc volumul în regiunea posterioară a rombencefalului, la trecerea spre măduva spinării. Menționăm că, crestele neurale cerebrale dispar treptat, pe măsură ce generează diversele tipuri de populații celulare (vide infra), iar dispariția lor

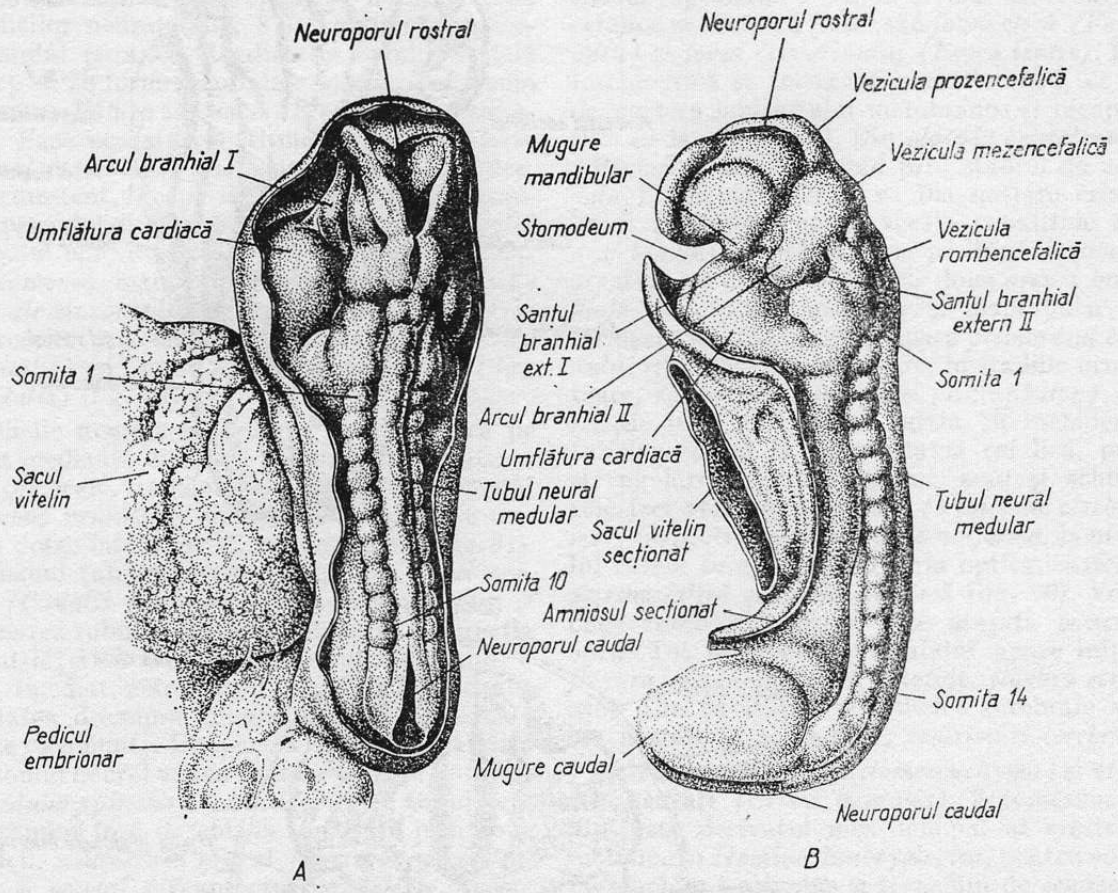


Fig. 90. — A. Embrion uman cu 23 zile (10 somite) — vedere dorsală (după Corner). B. Embrion uman de 25 zile (14 somite) — vedere laterală (după Heuser).

Crestele neurale iau naștere, după cum s-a arătat, din joncțiunea neuroectodermală. Ele sînt *grupări tranzitorii de celule* care se separă de șanțul neural, înainte de închiderea și transformarea sa în tub neural, către sfîrșitul săptămînii a 4-a. Topografic, au fost împărțite în *creste neurale cerebrale* sau *encefalice*, mai voluminoase, și *creste neurale medulo-spinale*, comparativ mai reduse. Din prima categorie, crestele neurale prozencefalice și rombencefalice sînt mai voluminoase decît cele mezencefalice. De asemenea ele își reduc volumul în regiunea posterioară a rombencefalului, la trecerea spre măduva spinării. Menționăm că, crestele neurale cerebrale dispar treptat, pe măsură ce generează diversele tipuri de populații celulare (vide infra), iar dispariția lor progresează în direcție cranio-caudală. Alături de celulele de diverse tipuri, din care iau naștere ganglionii senzitivi ai nervilor cranieni (cu excepția perechii a VIII-a) și ganglionii autonomi (vegetativi) ai extremității cefalice, din crestele neurale se dezvoltă și *ectomezenchimul capului și gîtului*, un derivat cu largă reprezentare în aceste regiuni. Din el se formează mai multe tipuri de țesuturi. O primă observație îi aparține lui J. Pratt, care a constatat că ectomezenchimul, derivat din cres-

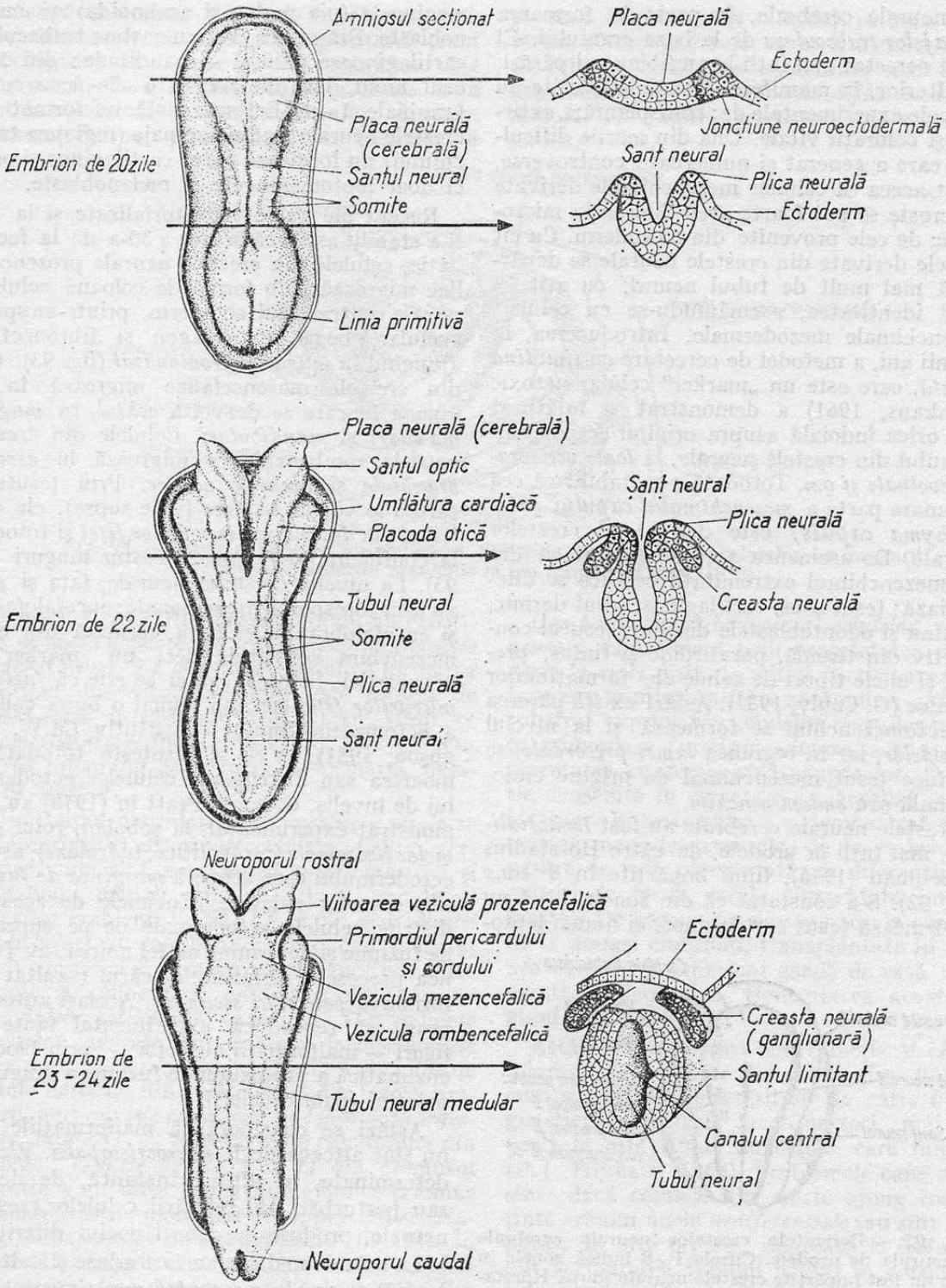


Fig. 91. — Evoluția tubului neural și a crestelor neurale medulospinale.

tele neurale cerebrale, ia parte la formarea *cartilajelor trabeculare* de la baza craniului. El a fost cercetat mai întîi la amfibiene și păsări, iar ulterior, la mamifere. Metodele folosite au fost cele experimentale de: transplantări, extirpări și coloraţii vitale. Una din marile dificultăţi, care a generat și numeroase controverse, a fost aceea că celulele mezenchimale derivate din creste se pot foarte greu diferenţia microscopic de cele provenite din mezoderm. Cu cît celulele derivate din crestele neurale se depărtează mai mult de tubul neural, cu atît își pierd identitatea, asemănîndu-se cu celulele mezenchimale mezodermale. Introducerea, în ultimii ani, a metodei de cercetare cu *timidină tritiată*, care este un „marker" celular netoxic (Trinkaus, 1961) a demonstrat și înlăturat însă orice îndoială asupra originii ectomezenchimului din crestele neurale, la *toate vertebratele evoluate și om*. Totodată s-a stabilit că cea mai mare parte a *mezenchimului capului (Mesenchyma capitis)* este derivat al crestelor neurale. De asemenea s-a demonstrat că din ectomezenchimul extremităţii cefalice se diferenţiază: ţesut osos, cartilaginos, ţesut dermic, dentina și odontoblastele dinţilor, ţesutul conjunctiv din tiroidă, paratiroide și timus, precum și unele tipuri de celule ale formaţiunilor glomice (G. Couly, 1982). Astăzi există părerea că ectomezenchim se formează și la nivelul *placodelor*, iar în regiunea *lamei precordale*, se produce ţesut mezenchimal de origine endodermală sau *endomezenchim*.

Crestele neurale cerebrale au fost *teritorializate*, mai întîi la urodele, de către Hörstadius și Sellman (1946), fiind împărţite în 8 zone (fig. 92). S-a constatat că din zonele 1—2 nu se formează ţesut cartilaginos, ci numai leptomeningele (pia mater și arahnoida) și melanoblaste. Din zona a 3-a iau naștere trabeculele cartilaginoase; din 4 — mandibula; din 5 — osul hioid, iar din zonele 6—7—8, arcurile branhiale 1—4. Ectomezenchimul format din crestele neurale medulo-spinale (regiunea trunchiului) nu formează ţesut cartilaginos și osos, ci doar leptomeningele și melanoblaste.

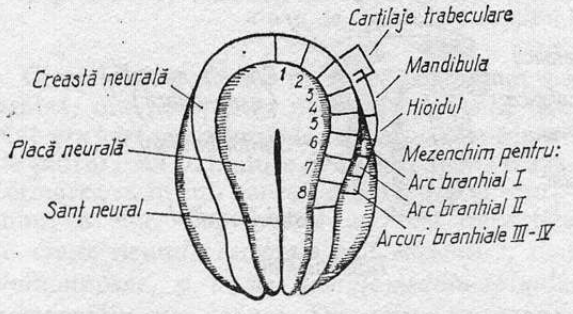


Fig. 92. — Derivatele crestelor neurale cerebrale la neurula de urodele. Cifrele 1—8 indică zonele în care au fost împărţite crestele neurale (după Hörstadius și Sellman, 1946).

Recent ele au fost teritorializate și la *om*. S-a stabilit astfel că în ziua a 30-a de la fecundaţie, celulele din crestele neurale prozencefalice migrează, sub formă de coloane celulare, pe cale ventrală, sub ectoderm, printr-un spaţiu acelular, bogat în colagen și fibronectină, ajungînd în *mugurele frontonazal* (fig. 93). Cele din crestele mezencefalice migrează în regiunea în care se dezvoltă *ochiul*, în *mugurii maxilari* și *mandibulari*. Celulele din crestele neurale rombencefalice migrează în *arcurile branhiale* și *arcurile aortice*. Prin ţesuturile cărora le vor da naștere (vide supra), ele contribuie la *dezvoltarea mugurilor feţei* și totodată la confluenţa și *fuziunea* acestor muguri (fig. 93). La nivelul crestelor neurale, faţa și gîtul au deci corespondenţe regionale: encefalofaciale și encefalobranhiale. Faţa, formată din ectomezenchim constituie deci un „marker" al neurulaţiei. În plus, astăzi se știe că *fuziunea mugurilor feţei* cere nu numai o bună calitate a ectomezenchimului constitutiv (M.W. Ferguson, 1981), ci ea se însoţește totodată de moartea sau distrugerea celulelor ectodermului de înveliș. Green și Pratt în (1978) au demonstrat experimental, la șobolan, rolul *enzimelor lizozomale* (proteolitice, hidrolaze), asupra ectodermului care acoperă *marginea de fuziune* a proceselor palatine. Enzimele de acest tip distrug celulele ectodermale de pe suprafaţa de fuziune și determină astfel unirea sau fuziunea proceselor palatine, al cărui rezultat este formarea *palatului secundar*. Aceiași autori au reușit să reproducă experimental fante sau fisuri — malformaţii ale feţei —, prin blocarea enzimatică a procesului de fuziune a mugurilor palatini (palatoschisis).

Astăzi se consideră că malformaţiile feţei nu sînt altceva decît *neurocristopatii*. Ele sînt determinate, în ultimă instantă, de defecte sau perturbări ale migrării celulelor crestelor neurale, produse de agenţi nocivi diferiţi.

La cele de mai sus au fost aduse și alte dovezi. De exemplu, s-a grefat experimental ţesut

din crestele neurale cerebrale în alte regiuni, obținîndu-se în regiunea transplantului țesut cartilaginos sau chiar arcuri branhiale. Tot prin asemenea grefe, la urodele și anure, s-au obținut oase de acoperire (craniu), dentale, vomeropalatine, premaxilar etc. (Baltzer și Wagner). Cercetările experimentale au clarificat și unele aspecte ale *fenomenelor de inducție* la acest nivel. S-a constatat astfel că formarea dentinei din ectomezenchim este indusă de *endodermul* intestinului cefalic, în timp ce *ectomezenchimul* induce, la rîndul său, diferențierea organului adamantin și formarea *smalțului dinților*.

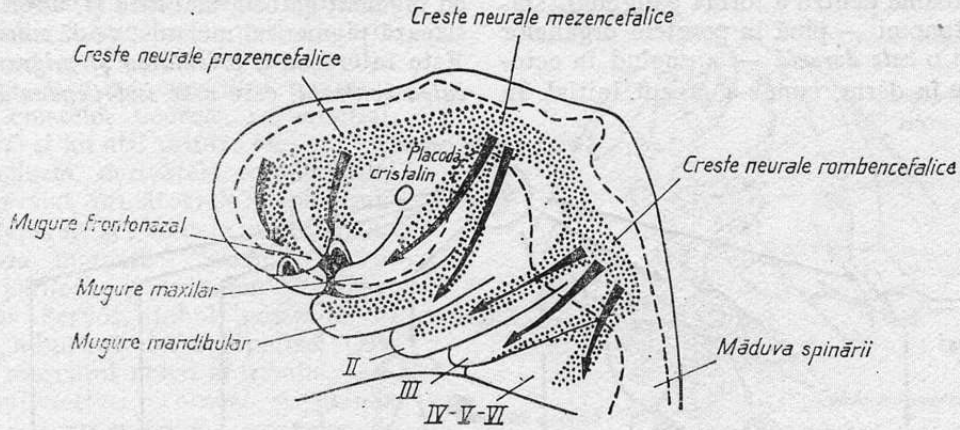


Fig. 93. — Crestele neurale encefalice și direcțiile de migrare a celulelor în mugurii feței și arcurile branhiale la om (după G. Clouy, 1983).

În timpul neurulației din *crestele neurale* se diferențiază și alte tipuri celulare. Celule nervoase, cum sînt *neuroblaștii somatosenzitivi* și ganglionii spinali (His, 1887) și ganglionii nervilor cranieni: V, VII,IX și X; *neuroblaștii multipolari* ai ganglionilor autonomi (vegetativi) simpatici și parasimpatici (fenotipul adrenergic și colinergic): *celulele gliale Schwann* și *celulele satelit* din ganglioni. Din celulele crestelor neurale iau naștere *leptomeningele* (pia mater și arahnoida). O altă categorie de celule derivate din creste, încă din fazele timpurii, sînt *celulele endocrine*, ca: *medulosuprarenale; celulele C* — secretoare de calcitonină din tiroidă; *celulele de tip I și II* din glomusul carotic și ale altor formațiuni glomice (glomus jugular, aortic, pulmonar etc.), precum și *celulele formațiunilor paraganglionare* (fig. 94). În această categorie sînt cuprinse recent *celulele enterocromafine* din mucoasa (tubului digestiv, pe care Pearse (1964 — 1968), pe baza cercetărilor histochimice efectuate, le-a inclus alături de celulele endocrine enumerate mai sus, în așa-numitul *sistem endocrin difuz* sau sistemul APUD *(amine precursor uptake and decarboxylation)*.

Comportamentul biologic al celulelor crestelor neurale, caracterizat prin proprietatea de *migrare la mari* distanțe, cît și participarea lor la formarea multor entități anatomice, avînd ca substrat exprimarea celulelor crestelor neurale în numeroase *fenotipii celulare*, a concentrat cercetarea contemporană asupra lor. O atenție deosebită în cercetare s-a acordat *melanoblastelor*. Experimental s-a demonstrat că din crestele neurale cerebrale, de la embrioni de pasăre de rasă pigmentată, se diferențiază în culturi de țesut, celule pigmentate (melanoblaste). De asemenea, creste neurale cerebrale de la aceiași embrioni, transplantate în regiunea caudală la embrioni gazdă de rasă nepigmentată, determină pigmentarea acestei regiuni (fig. 95).

Astăzi se cunosc mai bine direcția și căile de migrare ale celulelor din creste (fig. 96), precum și controlul migrării lor de către factorii genetici și factorii înconjurători, mai mult decît la alte tipuri de celule care migrează (P. J. Trinkaus, 1965). Problemele care se pun sînt: dacă celulele din creste ajung toate la țintă; rămîn unele *nediferențiate* sau sînt încorporate în alte organe; migrează la *întîmplare* din vecinătatea tubului neural în corpul embrionar; există *căi preferențiale de migrare*

și care sînt *factorii celulari și înconjurători* ai migrării; ce *cauze* declanșează și stopează migrarea? Cercetările cu *timidină tritiată* au stabilit că din crestele neurale de la nivelul trunchiului, celulele migrează pe 2 căi: *una ventrală* — prin mezenchimul dintre tubul neural și miotoame pentru a forma ganglionii spinali și autonomi — pînă în peretele organelor cavitare și o *cale dorsală* — ajungînd în ectoderm și nu în derm, cum s-a crezut inițial. În deplasarea lor pe cele 2 căi preferențiale, celulele se acumulează rapid în regiunile țintă (ganglioni, epiderm, medulo-suprarenală etc.) și *migrarea lor nu este întîmplătoare*. Celulele crestelor neurale, care ajung în epiderm, au fost numite *promelanoblaste*. Ele sînt încărcate cu pigment galben, mai întîi și, ulterior, sintetizează pigmentul melanic, ce dă *culoarea pielii* Este interesantă *orientarea și migrarea lor pe calea ventrală*, care este *independentă* de mez-

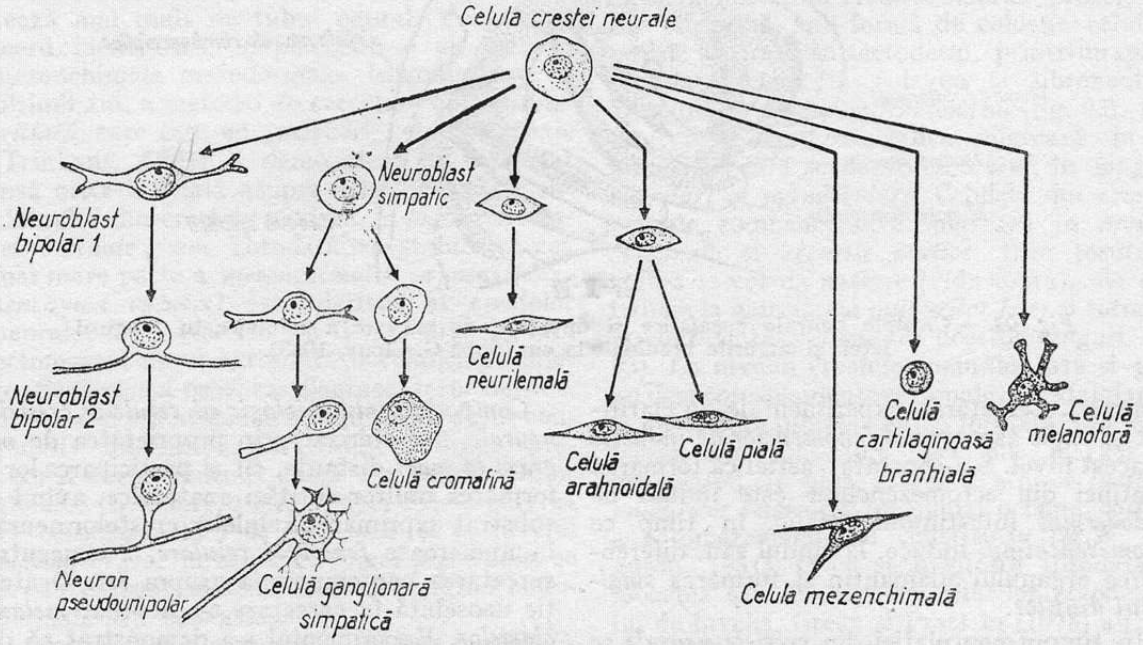


Fig. 94. — Posibilitățile de diferențiere ale celulelor crestelor neurale (după Boyd, Hamilton, Mossman).

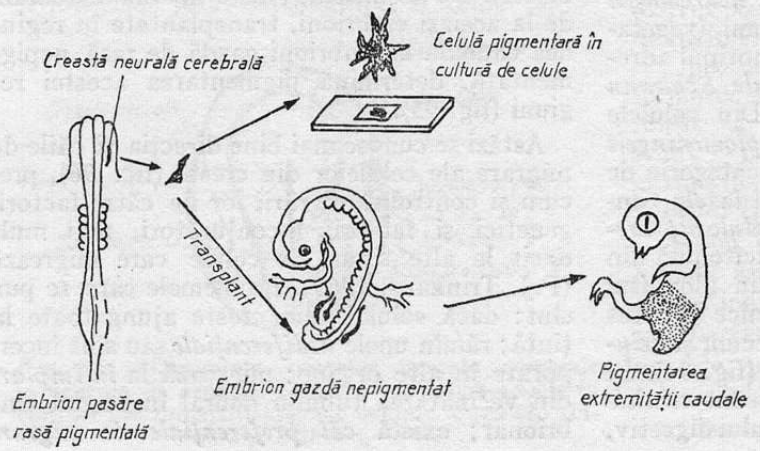


Fig. 95. — Transplant și cultură de celule ale crestelor neurale encefalice de la un embrion de rasă pigmentată, la nivelul extremității caudale a unui embrion de rasă nepigmentată. Melanoblastele cu originea în crestele neurale transplantate pigmentează tegumentul extremității caudale la embrionul gazdă, nepigmentat (după D. Starck, 1975, după Darris și de Shane).

enchimul de proveniență mezodermală, pe care îl străbat. *Orientarea* acestei căi se pare că ține de tubul neural, deoarece în inversarea experimentală a tubului neural, celulele continuă să migreze pe calea ventrală, corespunzător noii poziții a tubului grefat, la embrionul gazdă. *Metameria* ganglionilor spinali și a ganglionilor lanțurilor simpatice latero-vertebrale este influențată intens de către *somite*, deoarece s-a constatat migrarea celulelor crestelor neurale, preferențial, *prin somite* și nu atît printre ele.

În concluzie, derivatele ectodermului embrionar sînt următoarele: epidermul pielii cu fanerele și glandele anexe, inclusiv glanda mamară; sistemul nervos central, periferic și autonom și atașat sistemului nervos, lobul posterior al hipofizei; lobul anterior al hipofizei; cristalinul; mușchiul neted al irisului, epiteliul conjunctivei, corneei și glanda lacrimală; neuroepiteliile organelor de simț; epiteliul cavității nazale și a sinusurilor paranazale; epiteliul cavității bucale; glandele salivare și smaltul dinților; epiteliul părții inferioare a canalului anal și al uretrei terminale (tabelul II).

3.2.4.2. Mezodermul intraembrionar

(Mesoderma intraembryonicum)

Odată cu formarea mezodermului intraembrionar, în prima parte a săptămînii a 3-a, organizarea corpului embrionar devine mult superioară celei din stadiile precedente. Prin evoluție progresivă mezodermul participă la formarea primordiilor multor organe și sisteme și contribuie în mare măsură la conturarea *formei exterioare* a corpului embrionar.

În **stadiul presomitic,** care începe în ziua a 14-a — 15-a a dezvoltării (fig. 97), paralel cu formarea șanțului neural, mezodermul intraembrionar, de o parte și alta a notocordului, proliferează intens. El se va organiza formînd două îngroșări longitudinale, — paralele cu notocordul, numite *mezodermul paraxial (Mesoderma paraxiale)*. Acesta crește în direcția cranio-caudală, paralel cu scurtarea liniei primitive. Propriu-zis, nu este o scurtare reală a liniei primitive, ci aparentă. Ea fiind un centru de proliferare celulară, produce în permanență celule mezodermale. Scurtarea liniei primitive apare datorită creșterii părții

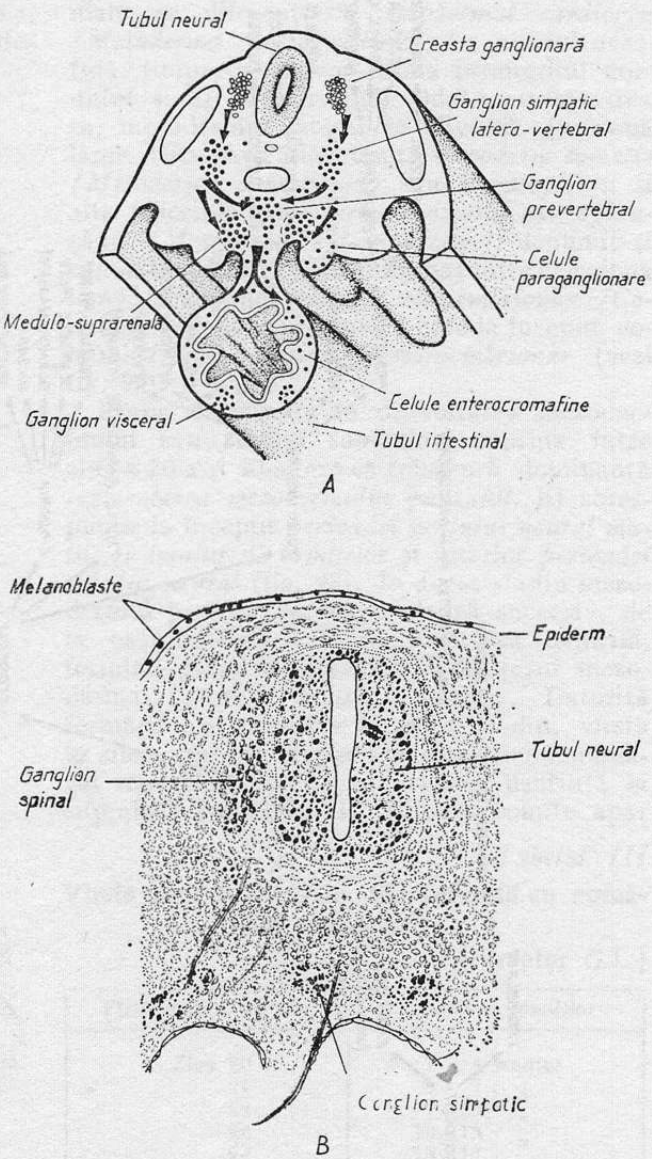
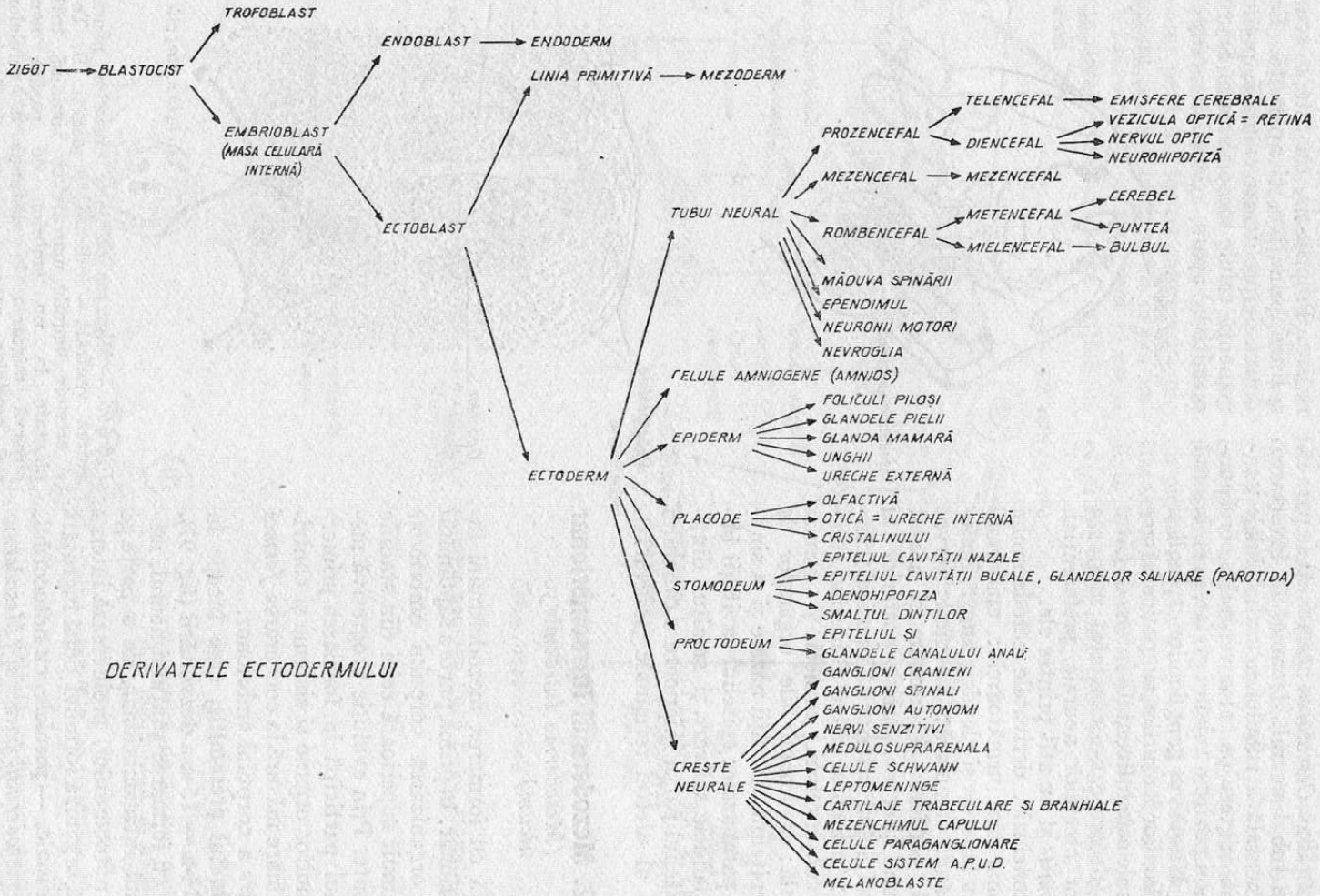


Fig. 96. — Migrarea celulelor crestelor neurale. A. Migrarea ventrală — indicată de săgeți. B. Tubul neural și crestele neurale marcate cu timidină tritiată transplantate la un embrion de pasăre nemarcat. Se observă migrarea la distanță a celulelor marcate ale crestelor neurale (desen după imagine autoradiografică — Weston, 1963).

TABELUL II



DERIVATELE ECTODERMULUI

embrionului situată anterior sau cranial de ea. Linia primitivă, centru formator de celule, contribuie la această creștere și aparent, la propria-i scurtare. Notocordul și mezodermul paraxial formează *mezodermul dorsal* al embrionului, numit clasic și *cordomezoderm*. În partea ventro-laterală, el se continuă cu *mezodermul intermediar (Mesoderma intermedium)*, iar în prelungirea laterală a acestuia se diferențiază *mezodermul lateral (Mesoderma laterale)*. La periferia discului embrionar, mezodermul lateral intraembrionar se continuă cu *mezoblastul extraembrionar* (fig. 97). Mezodermul intermediar și lateral formează împreună *mezodermul ventral* al corpului embrionului. Tot în acest stadiu presomitic, în partea cranială se diferențiază *mezodermul cardiogen (Mesoderma cardiogenicum)*. La nivelul acestuia, timpuriu, se vor forma primordiul cordului și al pericardului. Odată cu formarea sa, mezodermul lateral se clivează în două lame. Una parietală numită *mezoderm somatic (Mesoderma somaticum)* sau *somatopleura* și alta viscerală, *mezodermul visceral* sau *splanchnic (Mesoderma splanchnicum)*, denumit și *splanchnopleura*. Spațiul format între cele două lame constituie *celomul intraembrionar (Coeloma intraembryonicum)*, care la început comunică larg cu *celomul extraembrionar* (vezi fig. 99).

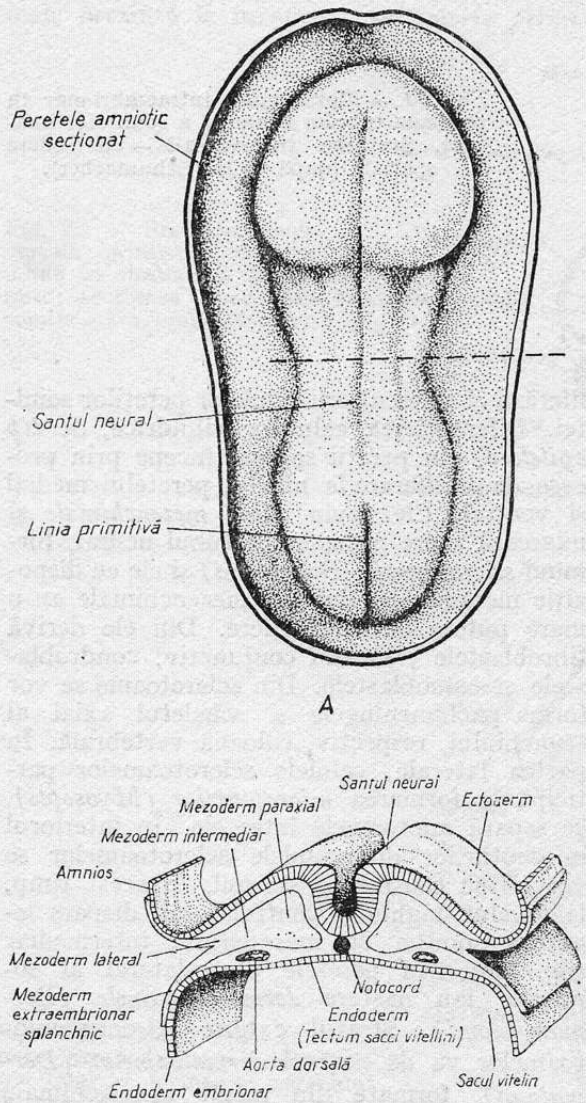


Fig. 97. — Stadiul presomitic al dezvoltării mezodermului. A = embrion uman de 18 zile — vedere dorsală. B = secțiune transversală prin același embrion la nivelul liniei întrerupte (din Schumacher).

Etapa următoare în dezvoltarea mezodermului sau **stadiul somitelor,** cuprins între ziua a 20-a și 30-a, are ca trăsătură dominantă *segmentarea mezodermului paraxial*. El corespunde la început *perioadei șanțului neural matur și imatur al somitelor* și ulterior *perioadei tubului neural* (fig. 98). În acest stadiu mezodermul paraxial se segmentează succesiv, de la extremitatea cefalică spre cea caudală, formînd grămezi metamerice de țesut mezodermal, numite *somite (Somiti)*. Datorită formării lor succesive în acest stadiu, vîrsta în zile a embrionului se apreciază după numărul somitelor, care se observă cu ușurință la suprafață (tabelul III). Primele somite apar

Tabelul III

Vîrsta aproximativă în zile corelată cu numărul somitelor

(Streeter G.L.)

Vîrsta aprox. în zile	*Numărul somitelor*
Ziua 20	1— 4 somite
21	4— 7 „
22	7—10 „
23	10—13 „
24	13—17 „
25	17—20 „
26	20—23 „
27	23—26 „
28	26—29 „
30	32—35 „

în ziua a 20-a — a 21-a, la extremitatea cranială a mezodermului paraxial, în dreptul capătului cranial al notocordului. Ele formează perechea I de *somite occipitale*. Cranial de ele, mezodermul se extinde în jurul veziculelor cerebrale sub formă de *mezenchim difuz*

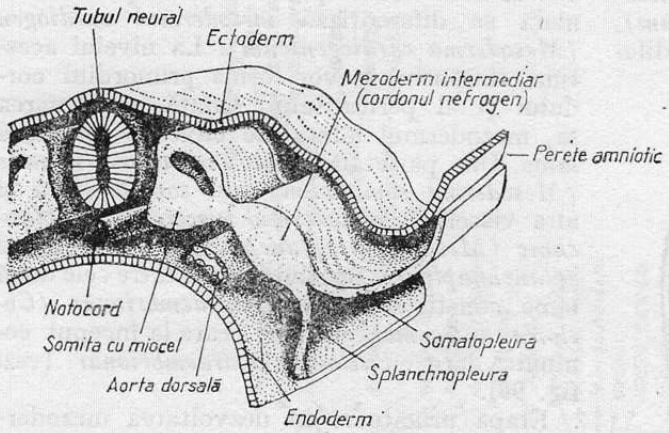


Fig. 98. — Mezodermul intraembrionar în perioada tubului neural și a somitelor imature. Secțiune transversală — cu vedere spațială (după G.H. Schumacher).

al capului (Mesoderma capitis), ce va participa la formarea durei mater sau pachimeningele primitiv și al craniului. În continuare se formează celelalte somite occipitale, în total 4 perechi. Somitele occipitale dispar repede, contribuind la formarea *craniului* și a *musculaturii limbii*. Ele sînt urmate de 8 perechi de *somite cervicale și 12 toracale, 5 lombare, 5 sacrale* și 8—10 *perechi coccigiene*. Numărul total la om este de 42—44 somite. Deoarece ele își continuă evoluția în ordinea apariției, nu se văd toate odată. Ultimele 3—4 perechi dispar și ele repede la om, odată cu involuția procesului codal.

Există *variante* privind numărul regional al somitelor. De exemplu pot exista 11 sau 13 somite toracale, 6 sau 4 lombare, 3 sau 6 sacrale. De regulă, variația în minus a somitelor dintr-o regiune se însoțește de variația compensatorie în alte regiuni. De exemplu, varianta cu 13 somite toracale se însoțește de 4 somite lombare; 6 lombare cu 11 toracale sau 4 sacrale etc. Somitele proemină pe fața dorsală a embrionului și participă la formarea conturului părții dorsale a corpului embrionar. *Metameria primitivă* a somitelor constituie baza *metameriei fundamentale* a corpului uman. Segmentarea mezodermului dorsal este o caracteristică a tuturor cordatelor.

Pe secțiune transversală somitele au formă triunghiulară, cu pereți: medial, ventral și dorso-lateral. Ele includ în interior o cavitate numită *miocel*, rămășiță a celomului intraembrionar, cu care au comunicat temporar (fig. 98). Acesta dispare ulterior, datorită proliferării și diferențierii celulelor pereților somitei. Diferențierea celulelor cilindrice, de *tip epiteloid*, din pereții somitei începe prin procese de proliferare la nivelul peretelui medial și ventral. Ele devin *celule mezenchimale* și migrează către notocord și tubul neural, formînd *sclerotoamele (Sclerotomi)* și ele cu dispoziție metamerică. Celulele mezenchimale au o mare putere de diferențiere. Din ele derivă fibroblastele țesutului conjunctiv, condroblastele și osteoblastele. Din sclerotoame se vor forma pachimeningele și scheletul axial al trunchiului, respectiv, coloana vertebrală. În partea laterală, celulele sclerotoamelor participă la formarea *miosepturilor (Myosepti)*, ce separă miotoamele între ele. În interiorul miosepturilor din celulele sclerotoamelor se vor forma coastele și sternul. În acest timp, la nivelul unghiului ventrolateral, dispare legătura somitei cu mezodermul intermediar (fig. 100). Din peretele dorso-lateral al somitelor iau naștere *dermomiotoamele (Dermomyotomi)*. Stratul extern al dermomiotoamelor va da naștere *dermatoamelor (Dermatomi)*, formate din celule mezenchimale (fig. 99). Din ele va lua naștere dermul și țesutul subcutanat al tegumentului peretelui dorso-lateral al trunchiului. Deși nu se observă la suprafață, dermatoamele au dispo-

ziție metamerică (dermatomere), ce corespunde metameriei somitelor și pe care o păstrează în cea mai mare parte în evoluția ulterioară. Din stratul medial al dermomiotoamelor se formează *miotoamele (Miotomi)*, ale căror celule au devenit *mioblaste*, în citoplasma lor diferențiindu-se miofibrile contractile. Odată cu formarea lor, se realizează contactul între miotoame și perechile corespunzătoare de nervi spinali (neuromere). Miotoamele prezintă la început o *metamerie primitivă* sau *miomerie*, dar în evoluția ulterioară aceasta se modifică mult. Este foarte important faptul că *miomeria* este cea care *induce metameria coloanei vertebrale*. Metamerele musculare (miomere), dominînd acest stadiu de dezvoltare, au influență, inductoare și pentru alte direcții de organizare, de exemplu, legătura cu nervii (neuromeria). Prin organogeneza mușchilor, metameria miotoamelor se sacrifică în cea mai mare parte. Marginea dorsală și ventrală a miotoamelor conține celule încă

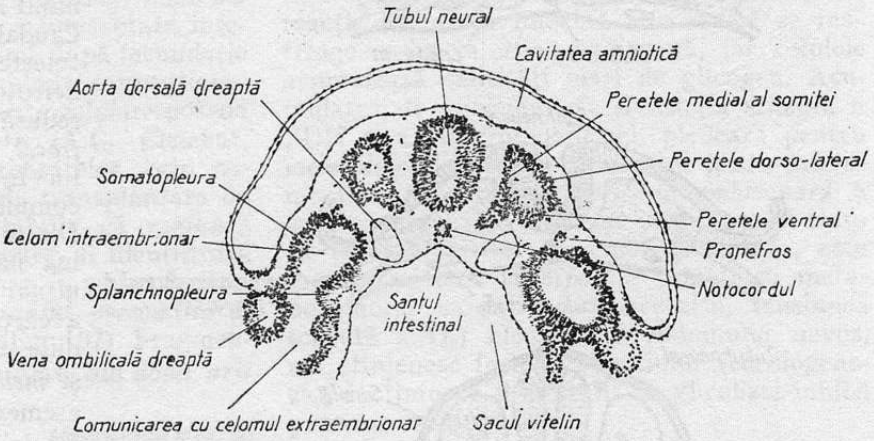


Fig. 99. — Secțiune transversală printr-un embrion uman în stadiul de 14 somite; secțiunea trece prin somita a 8-a (după Heuser).

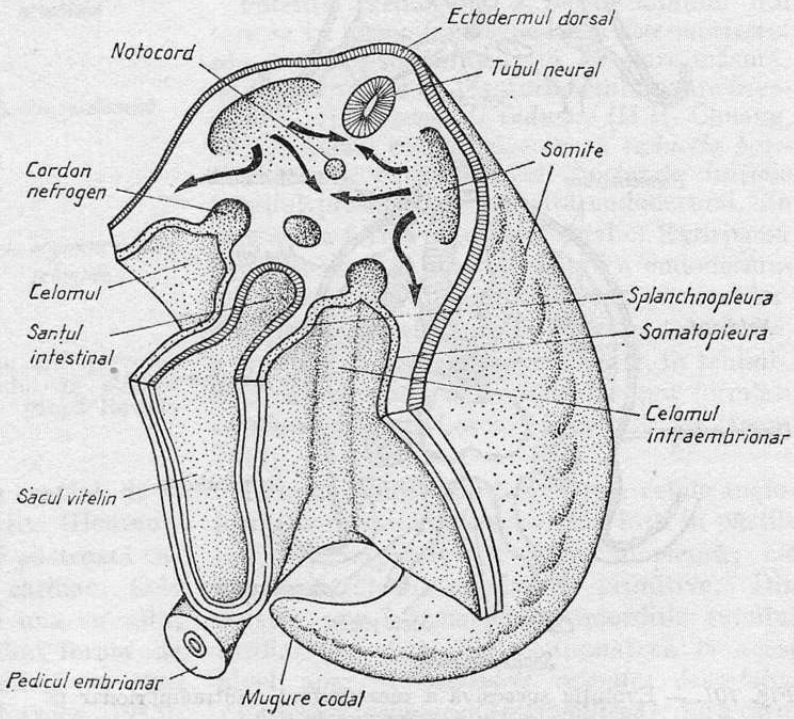


Fig. 100. — Mezodermul la începutul săptămînii a 4-a. Evoluția somitelor și formarea celomului intraembrionar — vedere spațială. Săgețile indică direcțiile de migrare ale celulelor mezenchile ale somitelor (după Tuchmann-Duplessis, C. David și P. Haegel).

nediferențiate, ele constituind zone de creștere ale acestora. Din miotoame se dezvoltă musculatura dorsală a trunchiului sau musculatura axială și mușchii antero-laterali ai trunchiului. Mușchii extremității libere a membrelor se dezvoltă din mezenchimul somatopleurei. Miotoamele preotice vor da naștere masei musculare, din care derivă mușchii extrinseci ai globului ocular, iar cele occipitale, masei musculare a *mușchilor intrinseci* și *extrinseci* ai *limbii* (vezi „Dezvoltarea sistemului muscular", pag. 736).

Mezodermul intermediar *(Mesoderma intermedium)* se leagă inițial de somite la nivelul unghiului ventro-lateral al acestora (fig. 101). Ulterior, continuitatea dintre ele dispare. În regiunea cervicală și toracică superioară el este segmentat, formînd *nefrotoamele (Nephrotomi)*. Caudal este nesegmentat și alcătuiește *cordoanele nefrogene*. În nefrotoame se găsește o cavitate redusă dimensional numită *nefrocel*, rămășiță și ea a celomului intraembrionar, cu care a comunicat în stadiile timpurii. Din mezodermul intermediar vor lua naștere organele aparatului urinar în cea mai mare parte, în a cărui evoluție se disting stadiile de: *pronefros*, *mezonefros* și *metanefros*. Din el derivă de asemenea, organe ale căilor genitale.

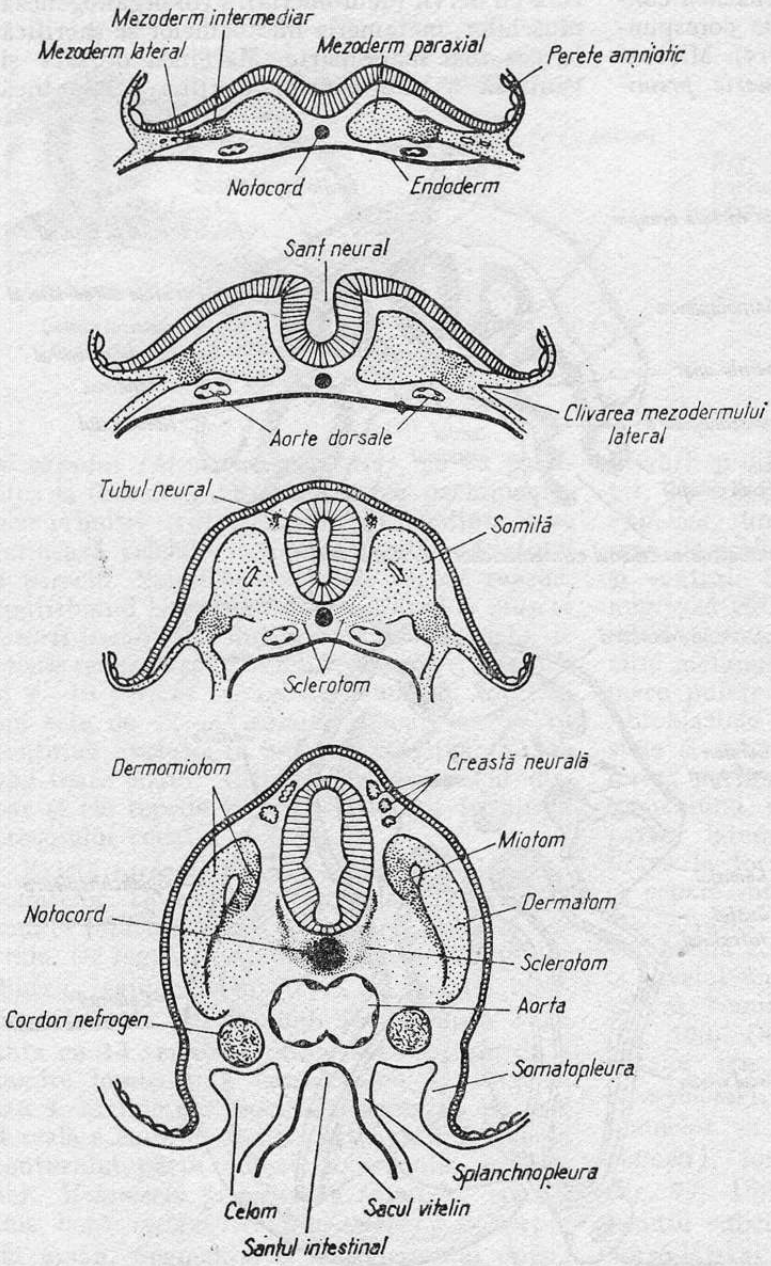


Fig. 101. — Evoluția succesivă a mezodermului intraembrionar pe secțiuni transversale.

Mezodermul lateral *(Mesoderma laterale)*, nesegmentat, este format din mezenchim și se clivează timpuriu în lama somatică (somatopleura) și viscerală (splanchnopleura), care —includ *celomul intraembrionar* (fig. 101). Spre marginile scutului embrionar, mezodermul lateral se extinde în direcția cranială, pînă ajunge anterior de placa precordală.

Mezodermul situat anterior și lateral de placa precordală va forma *mezodermul cardiogen (Mesoderma cardiogenicum)*. Încă la sfîrșitul stadiului presomitic el începe să se diferențieze, deoarece încă în acest stadiu se formează și va intra în funcțiune înaintea tuturor celorlalte sisteme ale corpului uman și animal, *sistemul cardiovascular*. Dezvoltarea tim-

purie a cordului sau *cardiogeneza* și a vaselor, *vasculogeneza*, sînt condiționate de necesitățile metabolice din cursul proceselor de diferențiere și creștere celulară ale embriogenezei. În acest cadru, capilarele, arterele și venele mari, se formează din *mezenchimul angiogen*, înainte de începerea circulației sanguine embrionare (vezi fig. 103). Extirparea cordului în perioada sa de formare nu împiedică procesul de vasculogeneză. În ultimele decade, cercetările de embriologie experimentală și genetica dezvoltării au mers atît de departe, încît s-a reușit să se evidențieze la nevertebrate inferioare — în primele diviziuni după fecundație — un singur blastomer, numit convențional celula „4 d", ale cărui derivate celulare posedă *capacitatea cardioformatoare* (A.C. Clement, 1962). Pentru cordul vertebratelor, prin colorații vitale și procedee de transplantare cu marcaj radioactiv, s-a stabilit că *regiunea prezumptivă cardiogenă* poate fi identificată la nivelul discului embrionar în perioada timpurie a gastrulației, în *stadiul presomitic* al dezvoltării mezodermului (fig. 102). Fragmentele de mezoderm nediferențiat, din *două arii*

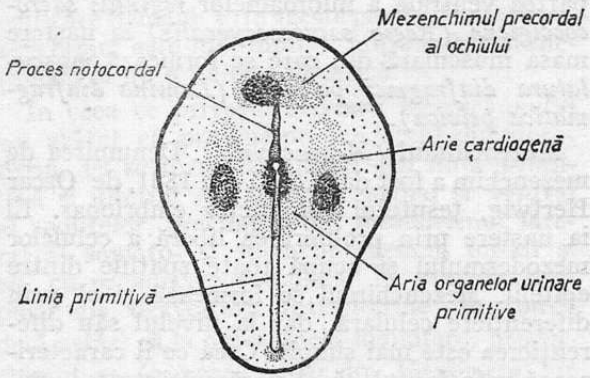


Fig. 102. — Ariile cardiogene și alte arii prezumptive de diferențiere a mezodermului în stadiul presomitic la embrionul de pasăre (după Rawels și Willier).

de formă ovală situate lateral și cranial, de o parte și alta a nodului primitiv (Hensen), transplantate în alte regiuni, își păstrează capacitatea de a forma țesut cardiac. Cele două *arii cardiogene* fuzionează una cu alta, cranial de lama precordală, luînd forma de potcoavă. În fiecare din arii există un gradient de dezvoltare potențial (Rawles, 1943), capacitatea de diferențiere în tub cardiac fiind maximă în partea medială a ariilor (fig. 102). Culturi de celule din ariile cardiogene — în ser anticord sau antisplină, afectează elementele mezodermale și lasă intact sistemul nervos, în timp ce culturi în seruri anticreier afectează preponderent țesutul nervos. În regiunea cardiogenă astfel conturată, submicroscopic, există de timpuriu procese de *autodiferențiere biochimică* și de *structură moleculară*, care imprimă acestei regiuni particularități specifice. De exemplu, s-a constatat că reacția imună la miozină miocardică se restrînge strict la aria cardiogenă, iar celulele acumulează cantități mari de glicogen. Acumularea de glicogen, cît și reacția scăzută a SDH și a citocromoxidazei, pledează pentru *metabolismul glicolitic* al acestui țesut, care se menține în întreaga *perioadă embrionară* a cardiogenezei. De altfel, se știe de mult timp că țesutul cardiac, la embrionul tînăr, este foarte rezistent la *hipoxie*. Inhibitorii metabolismului oxidativ (iodoacetatul, tensiunea scăzută a O_2) blocanți ai sistemului nevos, nu stînjenesc formarea cordului (cardiogeneza), în timp ce inhibitorii ai glicolizei inhibă puternic cardiogeneza.

Potența cardiogenă a mezenchimului din care se va forma inima, pe lîngă *determinismul său genetic*, este influențată, în mare măsură, de *interacțiunile* cu țesuturile embrionare învecinate, prin *procese de inducție* (H.H. Chuang, 1957). Astăzi există părerea că *inducție pozitivă* asupra cardiogenezei, în fazele inițiale (stadiul presomitic), exercită endodermul, din care se va forma intestinul cefalic. Extirparea experimentală a acestei regiuni a endodermului, care se află în contact strîns cu mezodermul precardiogen, duce la lipsa de dezvoltare, a cordului (acardie). Placa neurală, în schimb, se crede că are *efect represiv* asupra formării cordului (F. Orts-Lorca, 1963; L.R. De Haan, 1964).

În mezenchimul cardiogen apar celule angioformatoare sau *angioblaste*, mai întîi în părțile laterale, respectiv în splanchnopleură; ele formează rețeaua capilarelor primitive. Din acestea vor lua naștere primordiile tubului cardiac (fig. 103), De menționat că la acest nivel apar și *veziculele celomice precefalice (Vesiculae coelomicae precephalicae)*, din a căror

fuziune se va forma *primordiul cavității pericardice (Primordium pericardiale)*. Partea aceasta, cranianã, a celomului împreunã cu primordiile tubului cardiac, se aflã anterior și și lateral de placa precordalã (viitoarea membranã buco-faringianã). Prin formarea vezi-

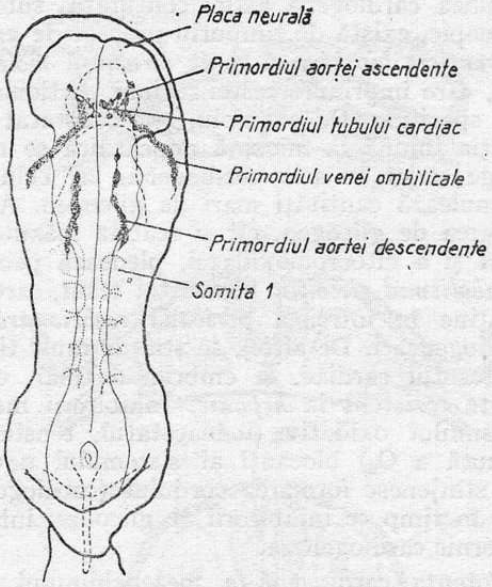


Fig. 103. — Primordiul tubului cardiac al aortei și venei ombilicale la embrionul în stadiul de 4 somite (reconstrucție după Sternberg).

culelor cerebrale și creșterea lor rapidă, *cavitatea pericardică (Cavitas pericardialis)* își va schimba poziția. Placa precordalã din poziție orizontalã se va dispune frontal, în unghi de 90° cu capătul cranial al notocordului, formînd în fundul stomodeum-ului membrana bucofaringianã. Cavitatea pericardicã ajunge astfel caudal de ea, prin deplasare ventrocaudalã. În ultima parte a stadiului somitic, către a 30-a zi, membrana buco-faringianã se resoarbe.

În perioada timpurie a arcurilor branhiale (Periodus branchialis prior), din mezodermul lateral visceral se formează masele musculare ale arcurilor branhiale *(Mesoderma branchiale)*. Din *mezenchimul somatopleurei*, mai tîrziu, vor lua naștere *mugurii membrelor (Gemma membri)*, în care se dezvoltă scheletul, musculatura anterioară și posterioară a acestora. În partea caudală, mezodermul lateral proliferează în jurul membranei cloacale, care inițial are orientare ventrală. Mezodermul somatopleurei va forma, la acest nivel, *sfincterul cloacal (Sphincter cloacalis)*, din care iau naștere *primordiul sfincterului anal (Primordium sphincteris ani)* și al *sfincterului urogenital (Primordium sphincteris urogenitalis)*. Anterior de membrana cloacală se va forma *tuberculul genital (Tuberculum genitale)*.

Mezenchimul somatopleurei va mai da naștere dermului și stratului subcutanat al pielii, iar spre interior foițelor (lamelor) parietale ale pericardului, pleurei și peritoneului.

Din mezenchimul splanchnopleurei se vor dezvolta tunica submucoasă și musculatura netedă a viscerelor ca: musculatura tubului digestiv și anexele *(Musculatura alimentaria)*; musculatura aparatului respirator *(Musculatura respiratoria)*; musculatura cardiacă *(Musculatura cardiaca)* tunica medie a vaselor *(Musculatura vascularis)* și musculatura vezicouretrală *(Musculatura vesicouretralis)*. De asemenea, din ea derivă foița viscerală a pericardului, pleurei și peritoneului.

La extremitatea caudală a embrionului din partea ventrală a miotoamelor *regiunii sacrococcigiene (Regio sacrococcygealis)* ia naștere masa musculară din care se formează *musculatura diafragmei pelviene (Lamina diafragmatica pelvica)*.

Mezenchimul *(Mesenchyma)*. Denumirea de mezenchim a fost dată, încă din 1881, de Oscar Hertwig, țesutului conjunctiv embrionar. El ia naștere prin proliferarea liberă a celulelor mezodermului și ocupă toate spațiile dintre epitelii. Mezenchimul se formează și el prin diferențiere celulară, dar la nivelul său diferențierea este mai simplă. Ceea ce îl caracterizează este faptul că el părăsește stratul epitelial din care ia naștere. După cum s-a arătat, în stadiul de blastocist: *ectoblastul* și *endoblastul* și ulterior *mezodermul* intraembrionar au toate *organizare celulară epitelială*, cu celulele în contact intim unele cu altele. Celulele mezenchimale, părăsind epiteliul, *migrează* în spațiile libere, unde iau *forma stelată*, cu *prelungiri*. Odată cu aceasta apare și *lichidul intercelular*. Mai tîrziu cînd mezenchimul se va diferenția, dînd naștere diverselor tipuri de țesuturi conjunctive între celulele scăldate în acest lichid, se formează substanța funda-

mentală bogată în mucopolizaharide și diverse tipuri de *fibre* — prin *proces* de *fibrilogeneză*. Fibrilogeneza are 2 etape: intracelulară și extracelulară. În *etapa intracelulară* se sintetizează, la nivelul ribozomilor, reticul endoplasmatic rugos (ergastroplasma), macromoleculele de tropocolagen, cu lungimea de 2 000 Å și grosimea de 15 Å. Ele sînt expulzate din celulă prin membrana plasmatică. În *etapa extracelulară*, macromoleculele de tropocolagen se alătură și prin condensare formează fibrele colagene. În procesul de legare a fibrelor de colagen intervin substanțele *mucopolizaharide* (glicozaminoglicani). Țesutul mezenchimal are o mare importanță în etapele inițiale ale embriogenezei, deoarece el mediază *schimburile metabolice*, iar mai tîrziu, din el se formează elementele figurate ale sîngelui. Celulele sale intervin în *transferul de substanțe* și *produși metabolici*, în țesuturile și organele pe cale de dezvoltare. O altă caracteristică a celulelor mezenchimale este aceea că migrează și *se deplasează rapid*, prin *mișcări ameboide* (pseudopode). O particularitate esențială este și proprietatea lor de *fagocitoză*, cu rol foarte important în procesele de edificare tisulară. Prin aceste particularități mezenchimul este mai mult o noțiune histofuncțională și nu o unitate genetică.

În ceea ce privește *originea mezenchimului* s-a arătat că provine preponderent din mezoderm. El se formează inițial din linia primitivă și ulterior din peretele medial și ventral al somitelor, precum și din mezodermul lateral al somato- și splanchnopleurei, inițial și ele cu organizare epitelială. În etapele timpurii ale dezvoltării intrauterine, se consideră astăzi că la om și unele mamifere, mezenchimul se formează chiar din *blastomere*, iar în stadiul de blastocist trilaminar, s-a arătat că ia naștere din *citotrofoblast*, dînd naștere *mezoblastului extraembrionar*. Împreună cu citotrofoblastul, mezoblastul extraembrionar formează *corionul* vilozităților placentare. În paginile precedente s-a prezentat pe larg *ectomezenchimul capului* și *gîtului* cu originea în *crestele neurale* și chiar în *placodele ectodermale* de la nivelul viitoarei extremități cefalice a corpului embrionar. Dar mezenchimul poate avea și *origine eudodermală*, din *lama procordală* sau *endodermul sacului vitelin*. Aceste origini diferite sînt contraargumente la teoria specificității absolute a foițelor embrionare.

Mezenchimul, deși slab diferențiat, nu trebuie considerat un țesut de umplutură a spațiilor libere, deoarece tocmai din cauza simplei sale diferențieri, posedă o *potență prospectivă* extrem de mare (fig. 104). De aceea, se spune că *celula mezenchimală este pluripotentă*. Din mezenchim derivă toate varietățile de țesuturi conjunctive, inclusiv *scheletul osos* și *cartilaginos* al corpului. Din el derivă de asemenea *dermul pielii*, iar din mezenchimul somatopleurei *mușchii antero-laterali ai trunchiului* și ai *extremităților libere ale membrelor* superioare și inferioare; din mezenchimul splanchnopleurei se dezvoltă *partea neepitelială* a peretelui tubului digestiv, *musculatura* viscerală cu excepția mușchiului neted al irisului (de origine ectodermală) și celulelor mioepiteliale; *inima, vasele de sînge* și *elementele figurate* ale sîngelui și *măduva hematogenă: ganglionii* și *vasele limfatice; membranele seroase*, inclusiv *membrana sinovială* a articulațiilor; *celulele sistemului reticuloendotelial* și *pachimeningele* (dura mater). Prin derivatul său, reprezentat de țesutul conjunctiv, mezenchimul ia parte la formarea tuturor organelor.

Din punct de vedere al *mobilității*, derivatele celulare ale celulei mezenchimale, se pot clasifica în 2 categorii: celule libere (mobile) și celule fixe. *Celulele libere* sînt cele care iau naștere prin diferențiere din *celulele stem ale măduvei hematogene*, devenind elemente figurate ale sîngelui: leucocite, limfocite, eritrocite, plasmocite, monocite, macrofage. *Celulele fixe* sînt: celulele endoteliale, reticulare, mastocite, adipocite, histiocite sau macrofagele tisulare, fibroblaștii și fibrocitele, celulele musculare striate și netede (miocite), condroblastele și condrocitele, osteoblaștii, osteoclastele și osteocitele. Menționăm că unele dintre celulele fixe ale țesuturilor pot migra devenind mobile, ca de exemplu, histiocitele sau macrofagele tisulare și altele.

În concluzie, în mezoderm și mezenchim au originea: aparatul locomotor cu părțile sale componente (scheletul, musculatura, striată și articulațiile); aparatul cardiovascular, sîngele și organele limfoide; aparatul urogenital în cea mai mare parte; musculatura

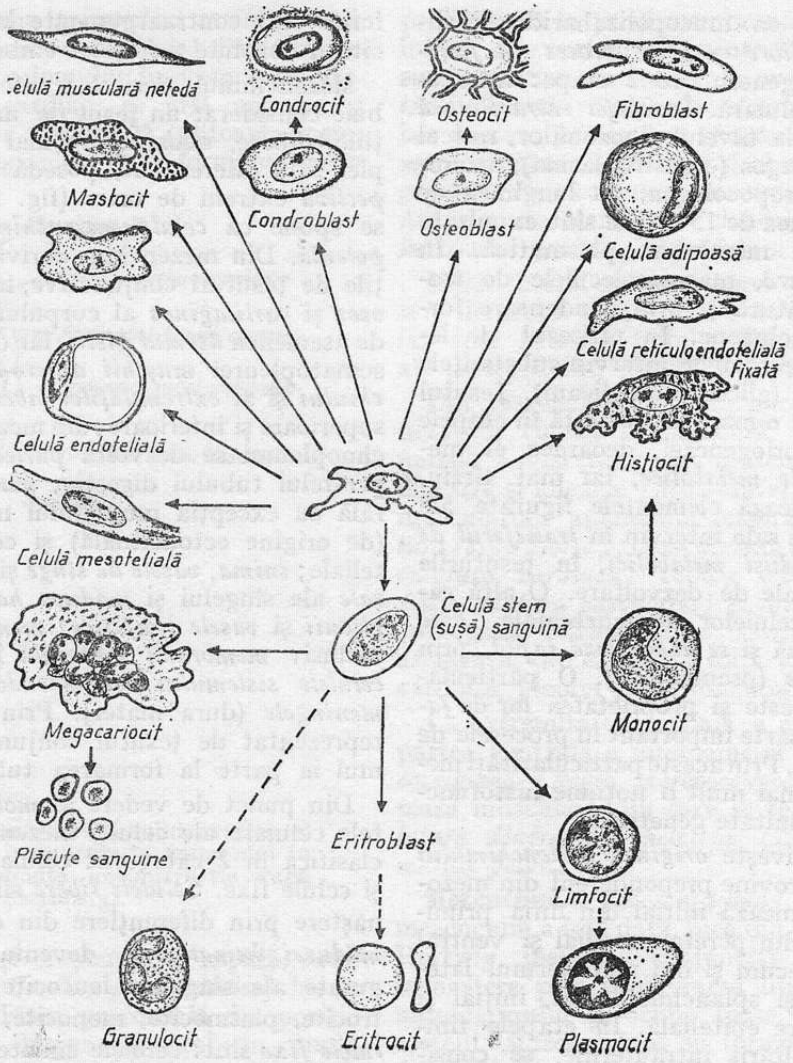
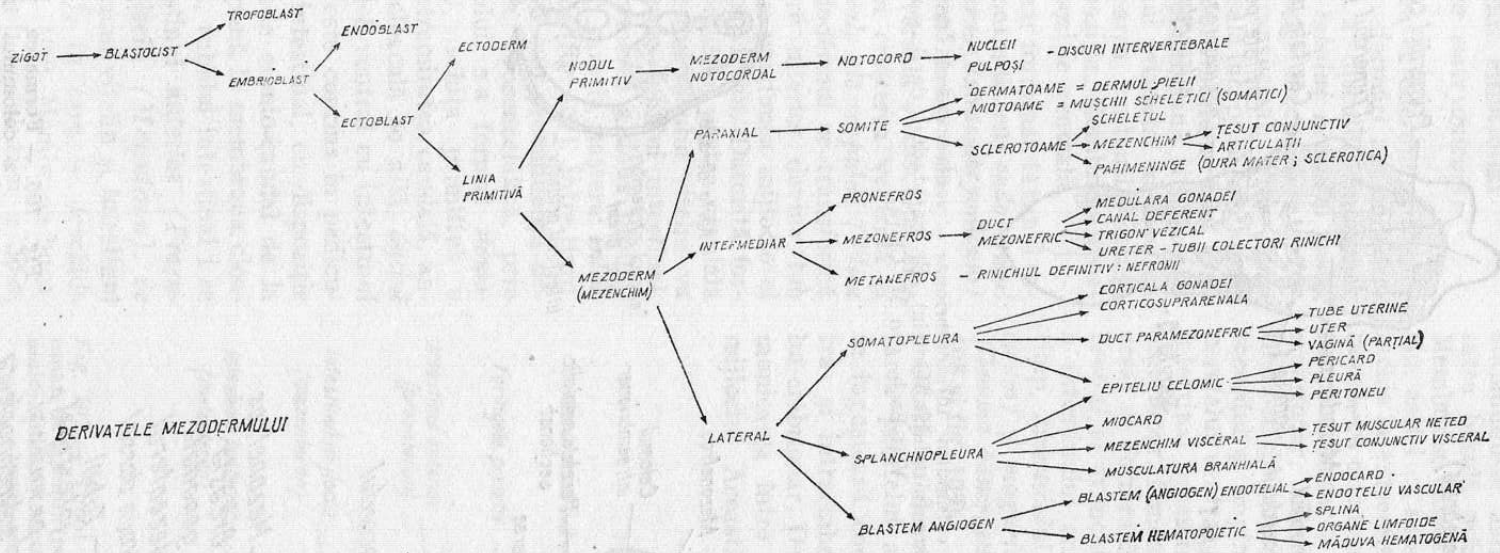


Fig. 104. — Derivatele celulei mezenchimale.

netedă a viscerelor cu excepția m. irisului; pleura, pericardul, peritoneul, vaginala testiculului, sinoviala articulațiilor, meningele și partea corticală a glandei suprarenale (tabelul IV).

Celomul intraembrionar *(Coeloma intraembryonicum)* acest mare spațiu de clivaj în mezenchimul mezodermului lateral va da naștere *cavităților seroase* ale corpului. Formarea sa se succede în direcție cranio-caudală (fig. 105 și fig. 106). Inițial, el comunică cu celomul extraembrionar. Concomitent cu formarea pereților trunchiului, legătura dintre cele două cavități diminuă. Totodată, celomul extraembrionar se reduce teptat și dispare, în măsura în care cresc dimensiunile amniosului. În paralel cu formarea cordului, a plămînilor și tubului digestiv abdominal, celomul intraembrionar se va segmenta, formînd succesiv: *cavitatea pericardică (Cavitas pericardialis), cavitatea pleurală (Cavitas pleuralis), cavitatea peritoneală (Cavitas peritonealis)* și *cavitatea vaginală a testicului (Saccus vaginalis)* (fig. 106).



DERIVATELE MEZODERMULUI

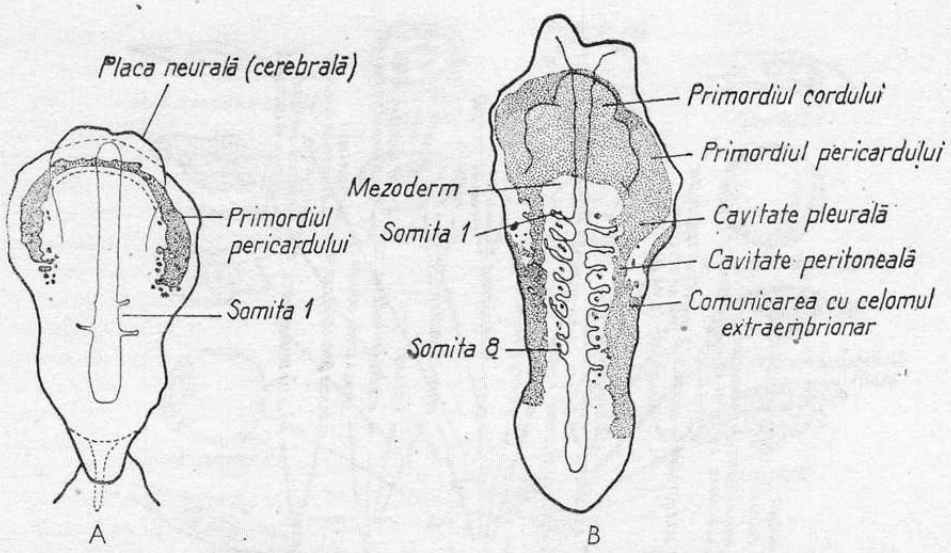


Fig. 105. — Evoluția celomului intraembrionar — vedere dorsală de ansamblu: A) în stadiul de o somită (după Ludwig); B) în stadiul de 8 somite (după Veit-Esch, din M. Clara).

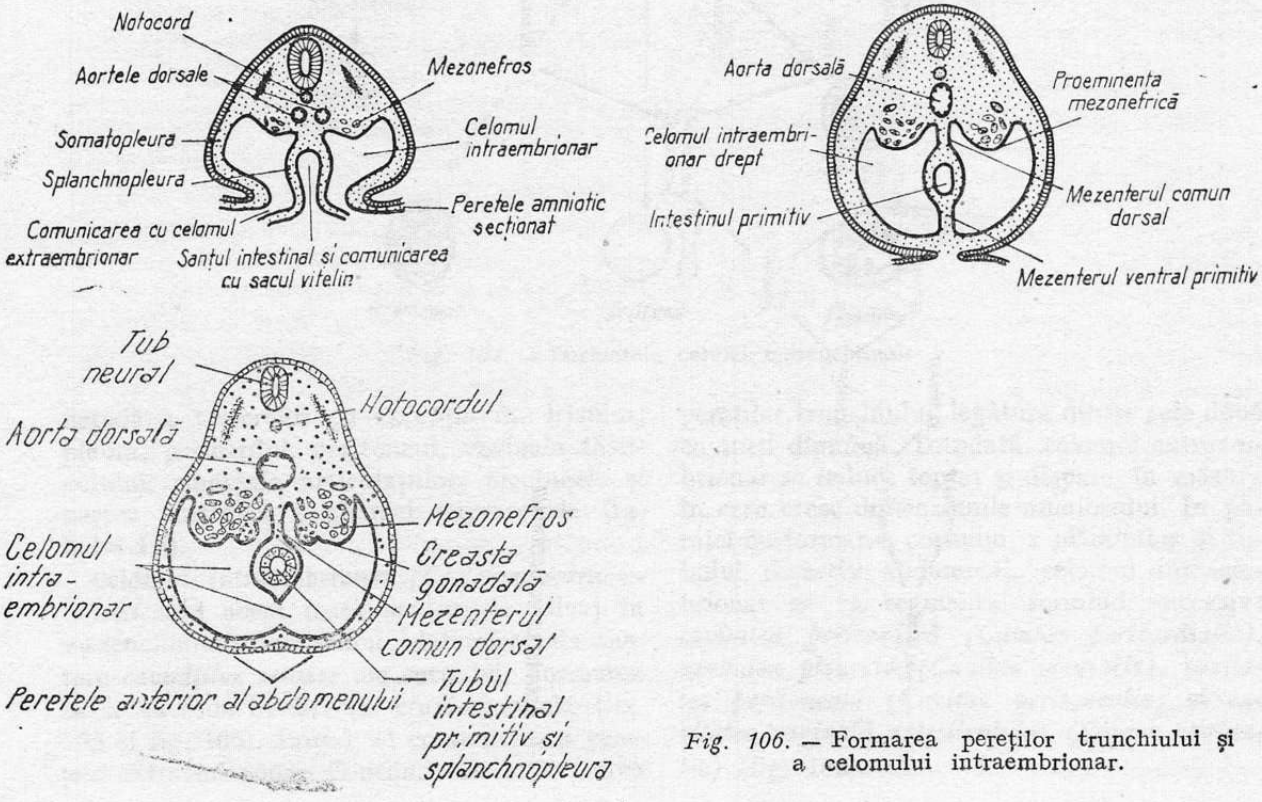


Fig. 106. — Formarea pereților trunchiului și a celomului intraembrionar.

3.2.4.3. Endodermul embrionar

(Endoderma embryonicum)

Odată cu dezvoltarea ectodermului şi mezodermului au loc transformări ale endodermului, foiţa ventrală a discului embrionar trilaminar. În *stadiul tubului neural* şi *somitic*, discul embrionar alungit începe să se curbeze cranio-caudal şi transversal. Prin alungire şi curbare transversală începe să se schiţeze forma generală a corpului embrionar (fig. 89 şi fig. 90). Membrana orofaringiană şi cloacală, dispuse iniţial în planul orizontal al discului embrionar, prin formarea curburii cranio-caudale, îşi schimbă poziţia. Membrana cloacală ajunge acum în poziţie ventrală.

Endodermul embrionar formează tavanul sacului vitelin şi se continuă cu *endodermul extraembrionar (Endoderma extraembryonicum)* ce tapetează faţa internă a acestuia.

Prin curbarea transversală a discului embrionar, respectiv prin creşterea ventrală şi medială a *plicilor laterale ale corpului (Plica lateralis corporis)*, endodermul se transformă în *şanţ intestinal*, care ulterior devine **tub intestinal** (fig. 106). În porţiunea mijlocie el comunică larg cu sacul vitelin. Datorită formării curburii cranio-caudale, partea cranială şi caudală a endodermului sacului vitelin va fi încorporată în peretele tubului intestinal, participînd astfel la formarea a două prelungiri în fund de sac din care ia naştere *intestinul anterior* şi *posterior* (fig. 107). Între timp, la extremitatea cefalică sub proeminenţa determinată de vezicula prozencefalică, prin invaginarea ectodermului, s-a format *stomodeum*-ul *(Stomodeum)*, schiţa primitivă a cavităţii bucale. La extremitatea caudală, anterior de membrana cloacală se află *ductul alantoidian*, ce comunică ventral cu intestinul posterior, iar capătul este cuprins în pedicul embrionar. Tubul intestinal, cu dispoziţie longitudinală, se întinde cranio-caudal de la membrana buco-faringiană la membrana cloacală. În această etapă, tubului intestinal i se disting 3 părţi: **intestinul anterior** *(Proenteron)*, **intestinul mijlociu** *(Mesenteron)*, ce comunică ventral cu sacul vitelin şi **intestinul posterior** *(Metenteron)*, în care se deschide ductul alantoidian (fig. 107). Membrana buco-faringiană se resoarbe în jurul zilei a 30-a, stabilindu-se astfel comunicarea între cavitatea bucală primitivă şi intestinul anterior. Membrana cloacală se resoarbe ceva mai tîrziu, astfel că intestinul posterior rămîne încă închis la extremitatea caudală. Această membrană, cu orientare ventrală, va participa un timp la formarea peretelui ventral al corpului embrionar, sub pediculul ombilical. Depărtîndu-se de peretele dorsal în care se află notocordul şi împins prin proliferarea celulelor peretelui ventral şi medial al somitelor, tubul intestinal proemină median în celomul intraembrionar. Concomitent, din mezodermul visceral se formează *mezenterul comun dorsal şi ventral*, al trunchiului. În regiunea terminală a intestinului anterior se dezvoltă, în acest timp, *diverticulul hepatic (Diverticulum hepaticum)* şi *mugurii pancreatici ventral şi dorsal (Gemma pancreatica ventralis et dorsalis)* (fig. 108 şi fig. 109).

Odată cu dezvoltarea amniosului şi conturarea peretelui antero-lateral al trunchiului, se îngustează comunicarea între celomul extra- şi intraembrionar în regiunea ombilicului embrionar. De asemenea se micşorează comunicarea între sacul vitelin şi intestinul mijlociu. Această comunicare devine *canal*

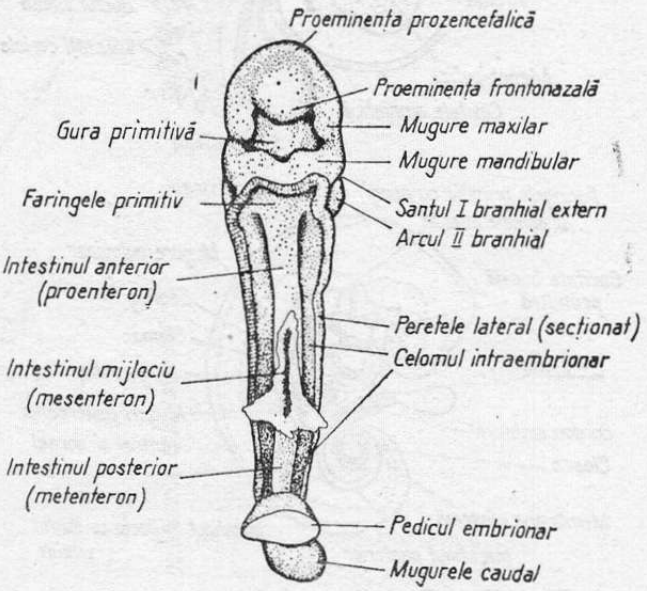


Fig. 107. — Tubul intestinal primitiv la embrionul uman de 2,4 mm (perioada timpurie a arcurilor branhiale). Inima şi sacul vitelin ridicate; pedicul embrionar secţionat (după His).

vitelin (Ductus vitelinus), care, împreună cu sacul vitelin și diverticulul alatoidian sînt cuprinse în *pedicului embrionar (Pediculus vittellinus)*, care va deveni *cordon ombilical (Funiculus umbilicalis)*. Legătura între formațiunile pediculului și embrion corespunde

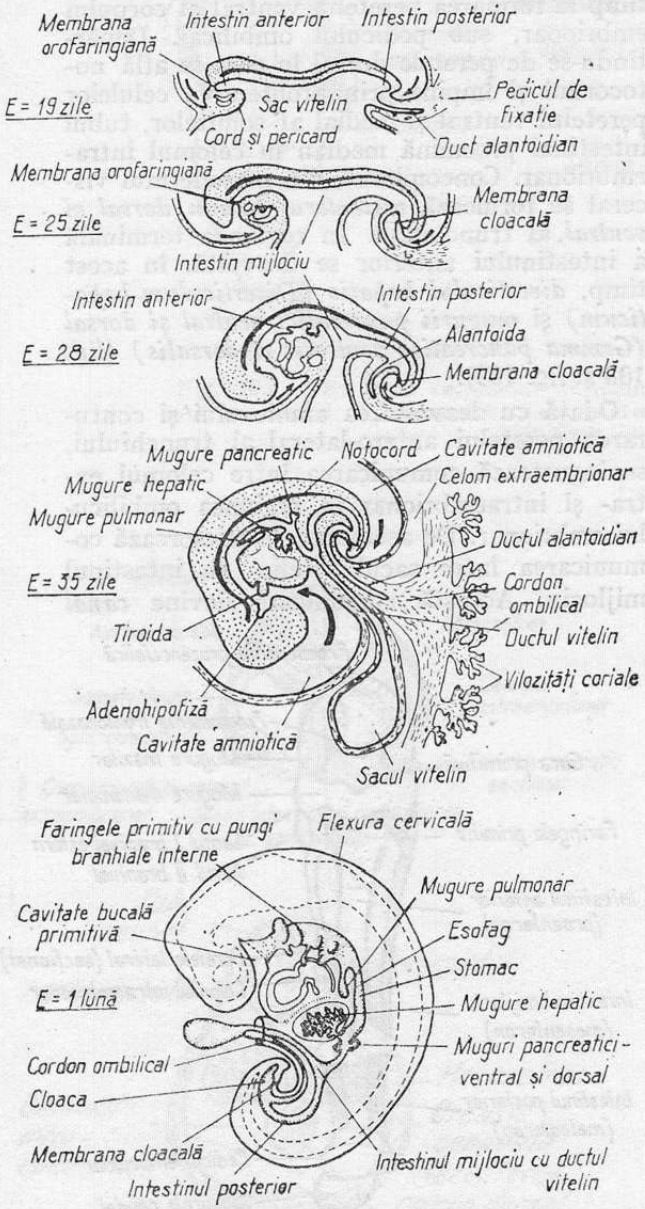


Fig. 108. — Evoluția endodermului pe secțiuni mediosagitale la embrioni de vîrste diferite (19, 25, 28, 35 zile). Curbarea cranio-caudală a corpului embrionar. Săgețile indică expansiunea amniosului și formarea cordonului ombilical.

viitoarei regiuni ombilicale a peretelui anterior al abdomenului, unde se formează *inelul ombilical (Annulus umbilicalis)*. Din mezenchimul peretelui sacului vitelin, încă la sfîrșitul săptămînii a 3-a s-au format *primele vase sanguine* și elemente figurate ale sîngelui. Au apărut astfel, *vasele circulației viteline*, care transportă spre embrion substanțe din conținutul sacului vitelin definitiv.

Din endodermul părții caudale a sacului vitelin, în vecinătatea originii diverticulului alantoidian, se diferențiază **celulele germinale primordiale** *(Cellulae germinales primordiales)*. În săptămînile 3—5 ele vor migra spre crestele genitale de pe fața medială a mezonefrosului, unde sînt încorporate în cordoanele gonadale (vezi fig. 44).

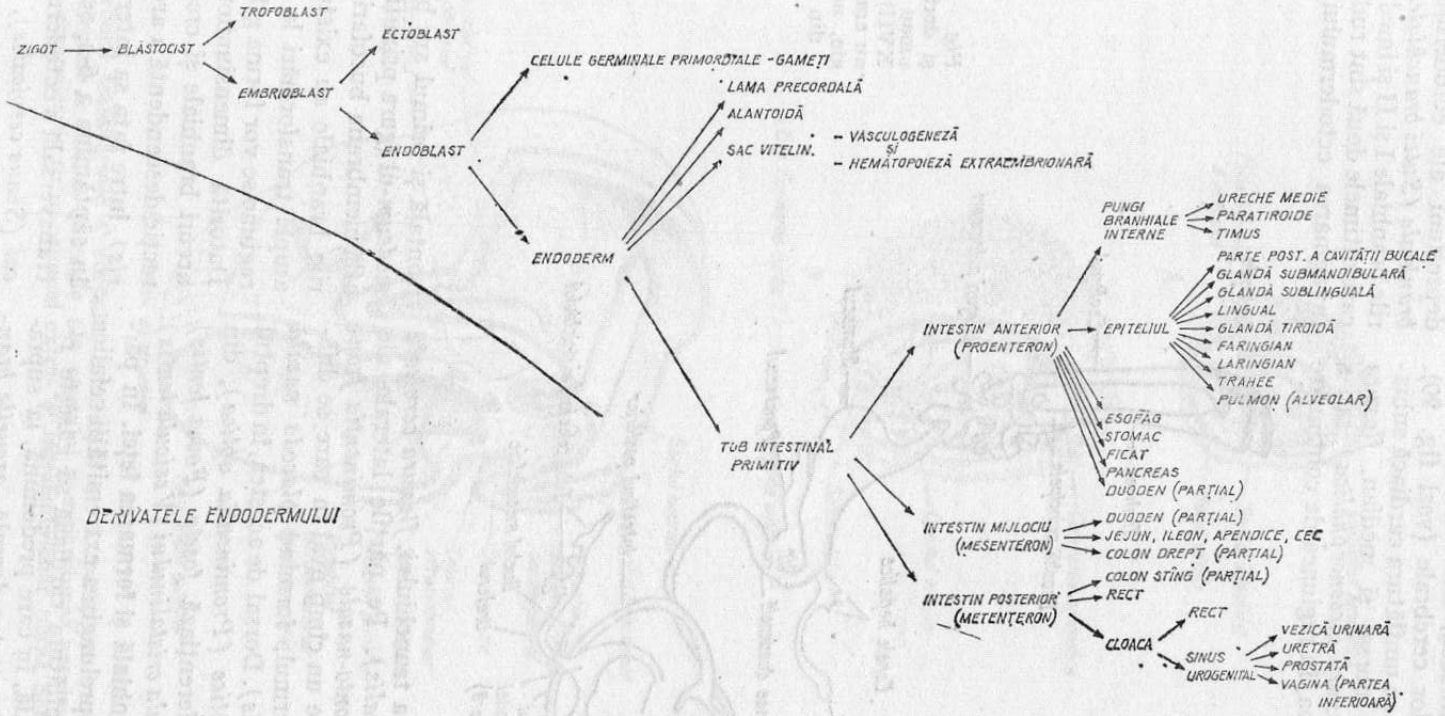
Din endoderm derivă prin urmare: epiteliul tubului digestiv și al anexelor sale, cu excepția celui al cavității bucale și regiunii anale; celulele parenchimului hepatic și pancreatic; parenchimul glandei tiroide, paratiroidelor și reticulul timusului; epiteliul tubei auditive și al urechii medii *(Cavum timpanicum)*; epiteliul laringelui al arborelui traheo-bronșic și epiteliul alveolar; epiteliul vezicii urinare, al uretrei prostatice, diafragmatice și o parte a uretrei spongioase la bărbat și al întregii uretre la femeie; epiteliul sacului vitelin și alantoidei și celulele germinale primordiale (tabelul V).

3.2.5. DEZVOLTAREA FORMEI EXTERIOARE A EMBRIONULUI

Dezvoltarea formei exterioare a embrionului se definitivează odată cu formarea feței și organelor de la acest nivel, cu transformările din regiunea branhială, precum și prin apariția și dezvoltarea membrelor superioare și inferioare.

Corpul embrionar la sfîrșitul *stadiului somitic*, ce corespunde începutului săptămînii a 5-a, prezintă, după cum s-a amintit, o pronunțată *curbură cranio-caudală* (vezi fig. 108) și alta *transversală* prin care se schițează pereții ventro-laterali ai trunchiului (fig. 110). Embrionul are înfățișarea literei „C" cu deschidere ventrală. Lungimea sa în săptămîna 5-a este de 5—8 mm. Extremitatea cranială sau cefalică, în comparație cu restul corpului embrionar,

Tabelul V



DERIVATELE ENDODERMULUI

devine mai voluminoasă, datorită dezvoltării rapide a veziculelor cerebrale (vezi fig. 90). Ea vine în contact cu umflătura cardiacă subiacentă şi prezintă dorsal şi median, *flexura mezencefaliçă (Flexura mesencephalica)*, sau a vertexului şi sub ea, în regiunea de continuare interior *faringele primitiv*. Ele sînt separate de depresiuni ale ectodermului numite *şanţuri branhiale (Sulci branchiales)*. Iniţial apar arcurile branhiale I şi II şi imediat alte patru, dintre care ultimele două sînt rudimentare la om. Prin invaginarea ectodermului, între proeminenţa

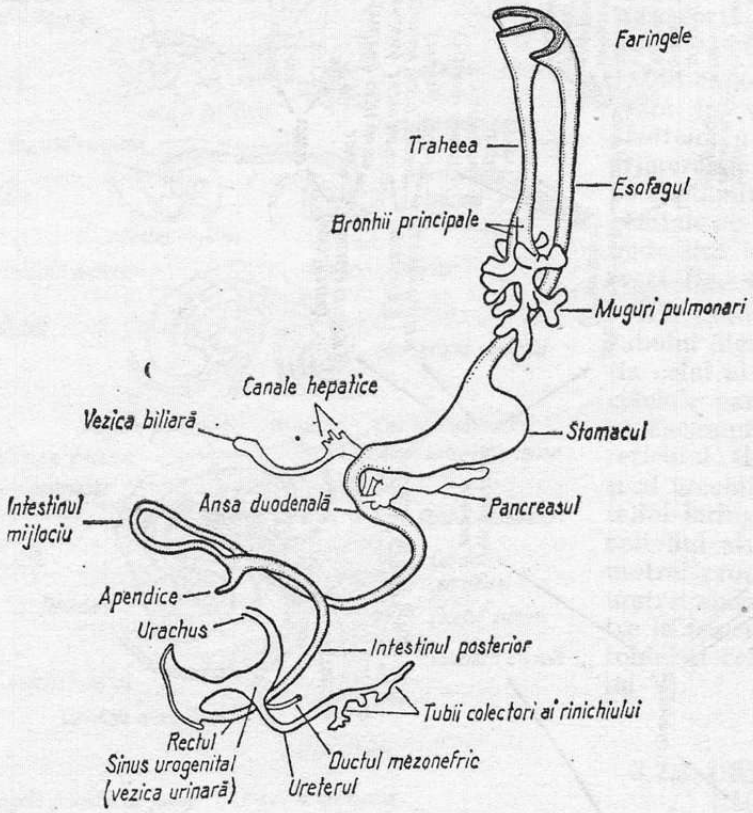


Fig. 109. — Tubul intestinal şi derivatele lui la embrionul uman de 34×36 zile (orizontul XVII). Reconstrucţie după un embrion din colecţia Carnegie, nr. 65 20 (O.O. Heard); din G.L. Streeter, 1948).

cu faţa dorsală a trunchiului, *flexura cervicală (Flexura cervicalis)*. Pe părţile laterale ale *proeminenţei fronto-nazale (Prominentia frontonasalis)*, apare un cîmp oval în care se diferenţiază ectodermul, formînd *placoda nazală (Placoda nasalis)*. Dorsal de acestea, în dreptul *proeminenţei optice (Prominenţtia optica)*, din ectoderm se diferenţiază *foseta (Fovea lentis)* şi ulterior *vezicula cristalinului (Vesicula lentis)*

Regiunea branhială şi formarea feţei. În părţile laterale, în prelungirea extremităţii cefalice şi dorsal de umflătura cardiacă se găseşte regiunea branhială, în care predomină, la suprafaţă, în direcţie ventro-dorsală, *arcurile branhiale (Arcus branchiales)*, ce delimitează în frontală şi primul arc branhial s-a format *stomodeum*-ul (gura primitivă), în fundul căreia se află membrana bucofaringiană (fig. 111). Arcurile branhiale au existenţă temporară şi prin ample transformări la nivelul lor, în această regiune se vor forma gîtul şi organele cervicale. Datorită dimensiunilor reduse ale ultimelor arcuri branhiale şi creşterii pronunţate în direcţie descendentă a arcului II *(Plica opercularis)*, între faţa sa internă şi arcurile III şi IV, în săptămîna a 6-a, se formează o depresiune transversală a ectodermului numită *sinus cervical (Sinus cervicalis)*. La extremitatea dorsală a primului şanţ branhial extern apare o depre-

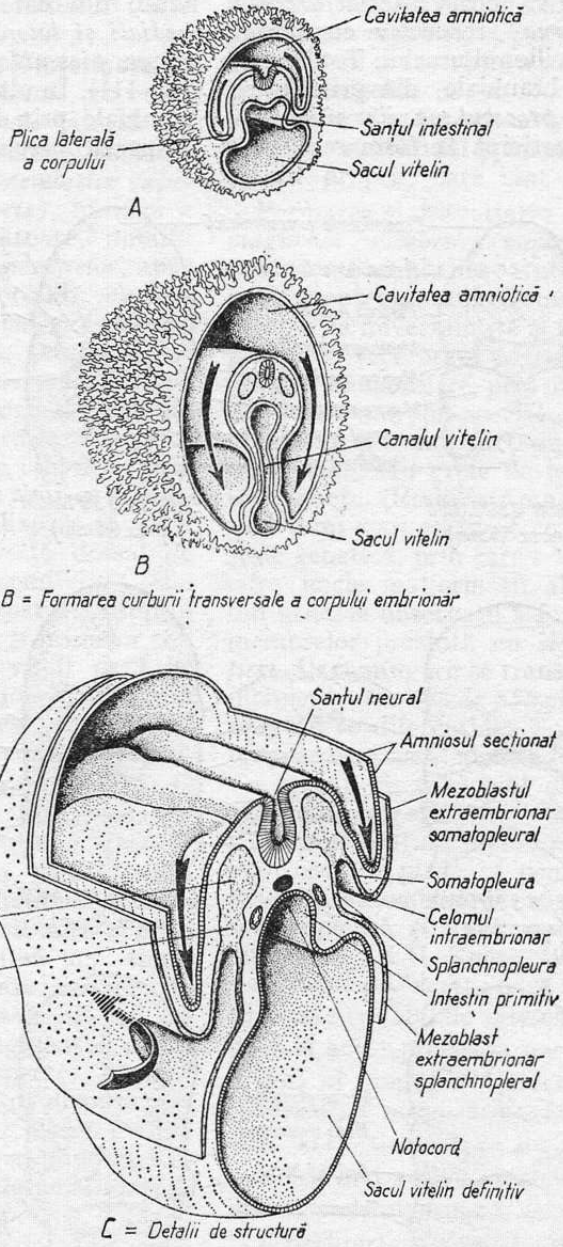


Fig. 110. — Formarea curburii transversale a corpului embrionar și a pereților trunchiului. Săgețile 1 și 2 indică direcția de creștere a plicilor laterale ale corpului și expansiunea amniosului. Săgeata (c) laterală marchează comunicarea între celomul extra- și intraembrionar (după Schumacher).

siune a ectodermului în jurul căreia din extremitățile dorsale ale arcurilor I și II se vor schița *tuberculii auriculari (Tubercula auricularia)*, din care se va forma ulterior *urechea externă (Auris esterna)*, respectiv conductul auditiv extern și pavilionul urechii. Tot acum, în stadiul arcurilor branhiale, din primul arc branhial iau naștere *procesul maxilar și mandibular*, muguri ce participă la formarea *feței*. Superior de mugurii maxilari și mandibulari, pe versantul superior al gurii primitive, proeminența frontală a dat naștere *procesului frontonazal*, din care se formează *mugurii nazali mediali și laterali*, care vor participa la formarea *piramidei nazale* și a *buzei superioare* (fig. 111). În ultima parte a perioadei arcurilor branhiale, prin dezvoltarea rapidă a ficatului se formează *proeminența hepatică (Prominentia*

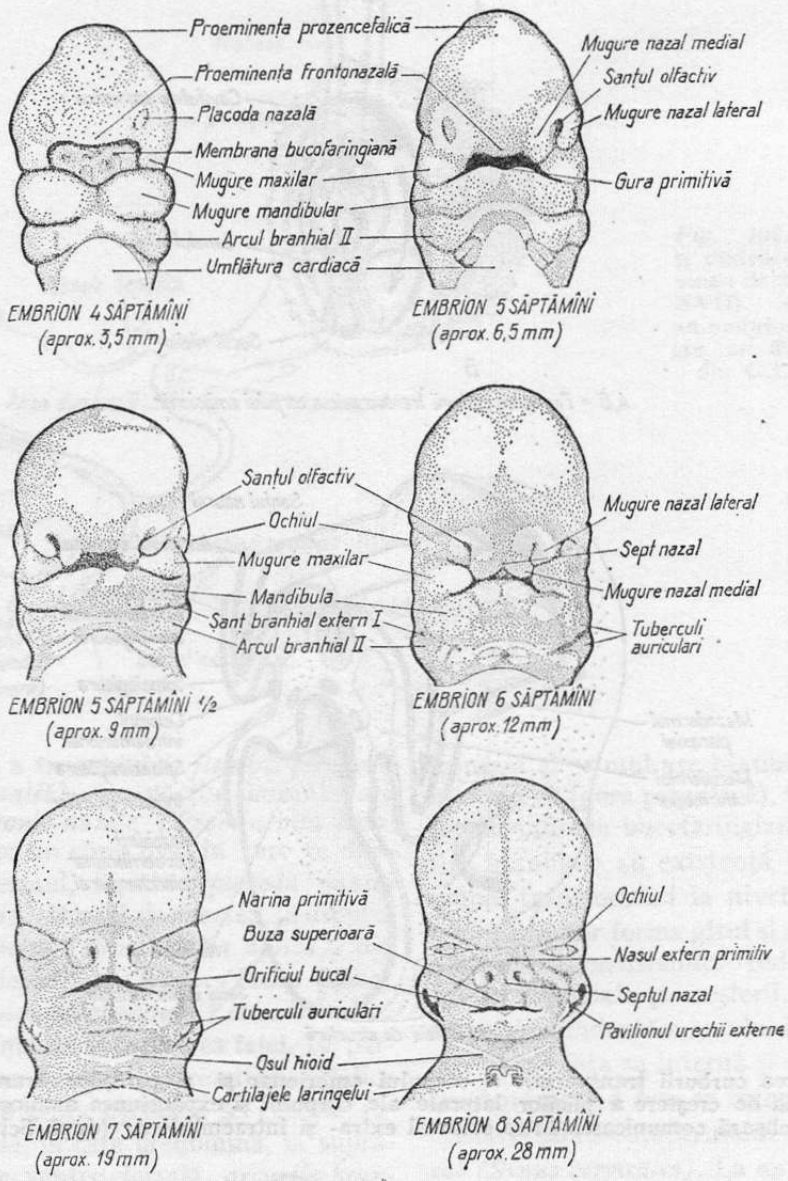


Fig. 111. — Regiunea branhială și dezvoltarea feței — stadiile inițiale (după B.M. Patten).

hepatis), situată sub umflătura cardiacă. Din mezodermul cordoanelor nefrogene apare în acest timp *proeminența mezonefrică (Prominenetia mesonephrica)*, al doilea stadiu în organogeneza aparatului urogenital.

Mugurii membrelor superioare și inferioare. În perioada ultimă a *arcurilor branhiale*, respectiv în săptămîna a 5-a și a 6-a, pe fețele laterale ale trunchiului, la limita dintre somite și somatopleură, apar mai întîi *mugurii membrelor superioare (Gemma membri superioris)*, în ziua a 27-a și a 28-a. În etapa următoare, numită *perioada timpurie a mugurilor membrelor*, apar la aproximativ 48 ore după primii, *mugurii membrelor inferioare (Gemma membri inferioris)*. La vertebratele inferioare acești muguri se dezvoltă sub forma unei *creste longitudinale* bilaterale (creasta extremităților), descrisă de Wolff, din care, la pești, se formează aripioarele. La mamifere, ei se reduc la cîte două prelungiri simetrice ale crestelor, în timp ce porțiunea dintre muguri regresează și dispare. Mugurii membrelor superioare se dezvoltă dorsal de umflătura cardiacă, în dreptul somitelor C_4-T_1. Cei ai membrelor inferioare apar în dreptul ultimelor patru somite lombare și primelor trei sacrale (L_4-S_3). Inervația lor va fi dată de ramurile anterioare ale nervilor spinali din aceste regiuni. Somatopleura este inervată și ea de ramurile anterioare ale nervilor spinali.

În mugurii înveliți de ectoderm pătrunde mezenchimul somatopleurei din care se dezvoltă scheletul, articulațiile, mușchii și vasele membrelor. În săptămîna a 6-a, prin apariția unui șanț circular distal, se individualizează la nivelul lor un *segment proximal* cilindric și altul *distal*, mai lățit. Cu o săptămînă mai tîrziu apare un nou șanț circular, care subîmparte segmentul proximal în *braț* și *antebraț*, iar cel inferior în *coapsă* și *gambă*. Segmentul distal reprezintă *mîna primitivă* și respectiv, *piciorul primitiv*. La început, mugurii sînt dispuși perpendicular pe trunchi. Ulterior, ei se înclină caudal și se rotează 90° în jurul axului longitudinal, în sens invers la membrele superioare și inferioare, încît cotul ajunge în poziție dorsală, iar *genunchiul* în poziție ventrală. Împreună s-au rotat și fețele de flexie și extensie ale membrelor. La nivelul plăcilor lățite ale mîinilor și picioarelor primitive, timpuriu se schițează *primordiile degetelor*, separate prin șanțuri radiare și ulterior prin *membrane interdigitale*. Ele se numesc în această fază, *degete conjuncte* sau *unite (Digiti conjuncti)*. După săptămîna 8-a în *perioada fetală timpurie*, membranele se resorb și se individualizează *degetele definitive (Digiti inconjuncti; separati)*. Prin procese de vacuolizare și resorbție a mezenchimului dintre piesele scheletice, se formează *articulațiile membrelor*. La aproximativ 4 luni și jumătate mușchii trunchiului și membrelor prezintă contracții proprii, care sînt simțite de mamă.

Formarea și dezvoltarea în etapele inițiale a *mugurilor membrelor* superioare și inferioare, sînt o temă amplu dezbătută în cercetarea științifică, contemporană. Tema a fost abordată la început la nevertebrate și ulterior s-a extins la păsări, la vertebrate patrupede și, în ultimele decade, la mamifere, prin metode de *embriologie experimentală*, în special de transplantare a mugurilor și a unor părți din ei în celomul intraembrionar, sau grefe de muguri secționați pe trunchi etc. (Rodolfo Amprino, 1965). În ultimul timp s-au alăturat cercetările citochimice și de genetică, prin care s-au început a se descifra unele malformații ale membrelor. Una din primele observații a fost aceea că mugurii membrelor prezintă un *sistem de autodiferențiere*. Dacă mugurii se transplantează în stadiile incipiente, *înainte de pătrunderea nervilor* în ei, mugurii se diferențiază normal. Acesta a fost un prim argument al autodiferențierii. Ulterior, s-a arătat că, dacă sînt distruse sau ridicate experimental *somitele* corespunzătoare mugurilor, musculatura membrelor se dezvoltă normal, ceea ce pledează pentru formarea sa *in situ*, din mezenchimul mugurilor, provenit din somatopleură și nu din material migrat din miotoame (K.H. Knese, 1979). În continuare, s-a ridicat problema: dacă mezenchimul mugurilor este capabil de diferențiere autonomă sau dacă la acest proces ia parte și ectodermul de înveliș al mugurilor? Deci, s-a pus problema *interrelației mezenchim-ectoderm* la acest nivel (fig. 112). Cercetările au stabilit că:

1. cea mai activă creștere o prezintă partea distală a mugurilor;

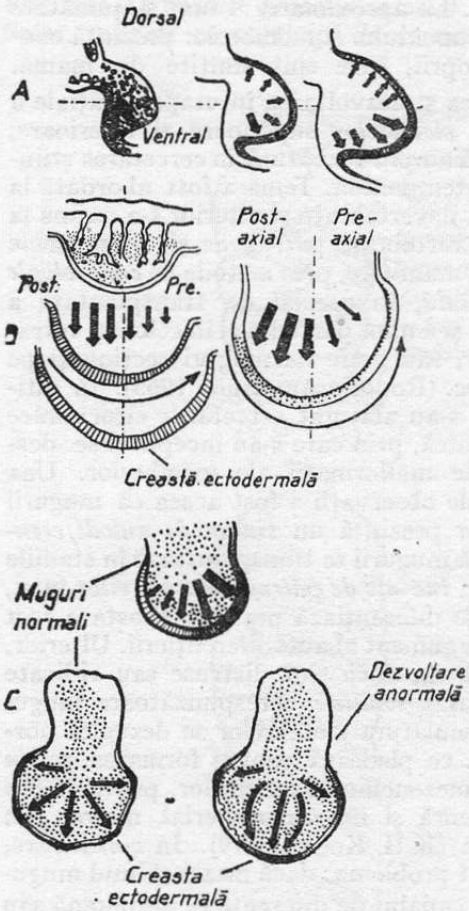
2. proliferarea rapidă a mezenchimului apical are la bază un *program de dezvoltare proximo-distală;*

3. odată ce segmentul prospectiv s-a schițat *(stilopod* = braț; *zeugopod* = antebraț; *autopod* = mînă), acestea continuă să se dezvolte,

dar rata mai mare de creştere este distal (Taschumi, 1957);

4. proliferarea specială a mezenchimului apical se datoreşte influenţei inductoare a crestei ectodermale apicale şi reţelei venoase de la acest nivel; *creasta ectodermală apicală* reprezintă ectodermul apical îngroşat, care diferă prin aceasta de restul ectodermului ce învelește mugurele; ea influenţează diferenţierea mezenchimului apical subjacent;

5. persistenţa crestei ectodermale apicale, îngroşată, este dependentă, la rîndul său, de mezenchimul mugurilor, mai precis de un *factor de menţinere a ectodermului apical („apical ectoderm maintenance factor")*; acest factor este distribuit în mezenchim *asimetric*, ceea ce duce la asimetria normală a regiunilor membrelor; absenţa sa determină degenerescenţa crestei ectodermale apicale.



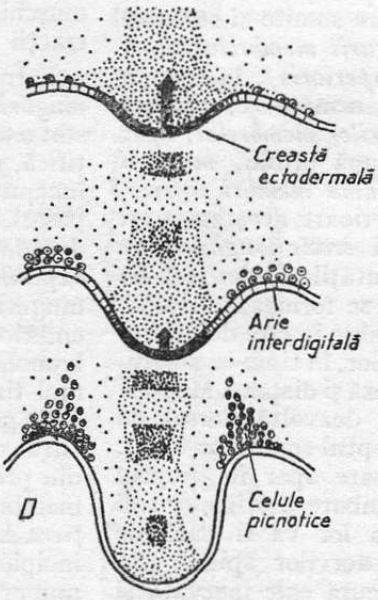


Fig. 112. — Influenţa reciprocă între mezenchim şi ectoderm în dezvoltarea mugurilor membrelor la mamifere. A = Relaţiile în etapa timpurie; B = Dezvoltarea în gradientul proximo-distal precede morfogeneza autopodului; C = Interacţiunea ectoderm — mezenchim în cursul dezvoltării degetelor membrelor posterioare la şoarece. Săgeţile de sus arată distribuţia neîntreruptă a factorului mezenchimal de menţinere, care în mugurii din partea de jos a figurii se distribuie în cele cinci arii digitale; D = De sus în jos sînt redate stadiile succesive în dezvoltarea degetelor la mamifere şi evoluţia ariilor interdigitale adiacente. (după J. Milaire).

Polidactilia, amelia, ectromelia etc. ar depinde de distribuţia atipică a factorilor de menţinere a mezenchimului mugurilor; însăşi asimetria crestei ectodermale apicale (preaxială şi postaxială), corespunde tipului de distribuţie al factorului de menţinere în mezenchim (Zwilling, 1961). Părerile de mai sus sînt în controversă cu un alt grup de cercetători (R. Amprino şi M. Camosso, 1955, 1965), mulţi din şcoala italiană de la Bari, care susţin că toate particularităţile dezvoltării mugurilor membrelor ţin numai de mezenchim (vezi „Organogeneza aparatului locomotor").

Extremitatea caudală a corpului embrionar. Începînd din săptămîna a 6-a apar şi se dezvoltă *tnberculul genital (Tuberculum genitale), şanţul şi plicile urogenitale (Plica urogenitalis)*, precum şi depresiunea sau *foseta anală (Fovea analis)*.

La sfîrșitul săptămînii a 8-a embrionul devine *făt (Foetus)* și ceea ce îl caracterizează în această etapă este *mărimea capului*, egală ca întindere cu jumătate din lungimea totală a corpului. La această vîrstă lungimea embrionului, între vertex și coccis, este de 25—28 mm (fig. 113).

baza toracelui, iar în luna a 10-a puțin deasupra ombilicului (fig. 114). Înălțimea capului la nou-născut reprezintă 1/4 din lungimea totală a corpului, la adult ea fiind de 1/8. La *naștere* lungimea normală a fătului este de 48—50 cm, iar greutatea normală de 3 200 g, cu limita inferioară de 2 500 g.

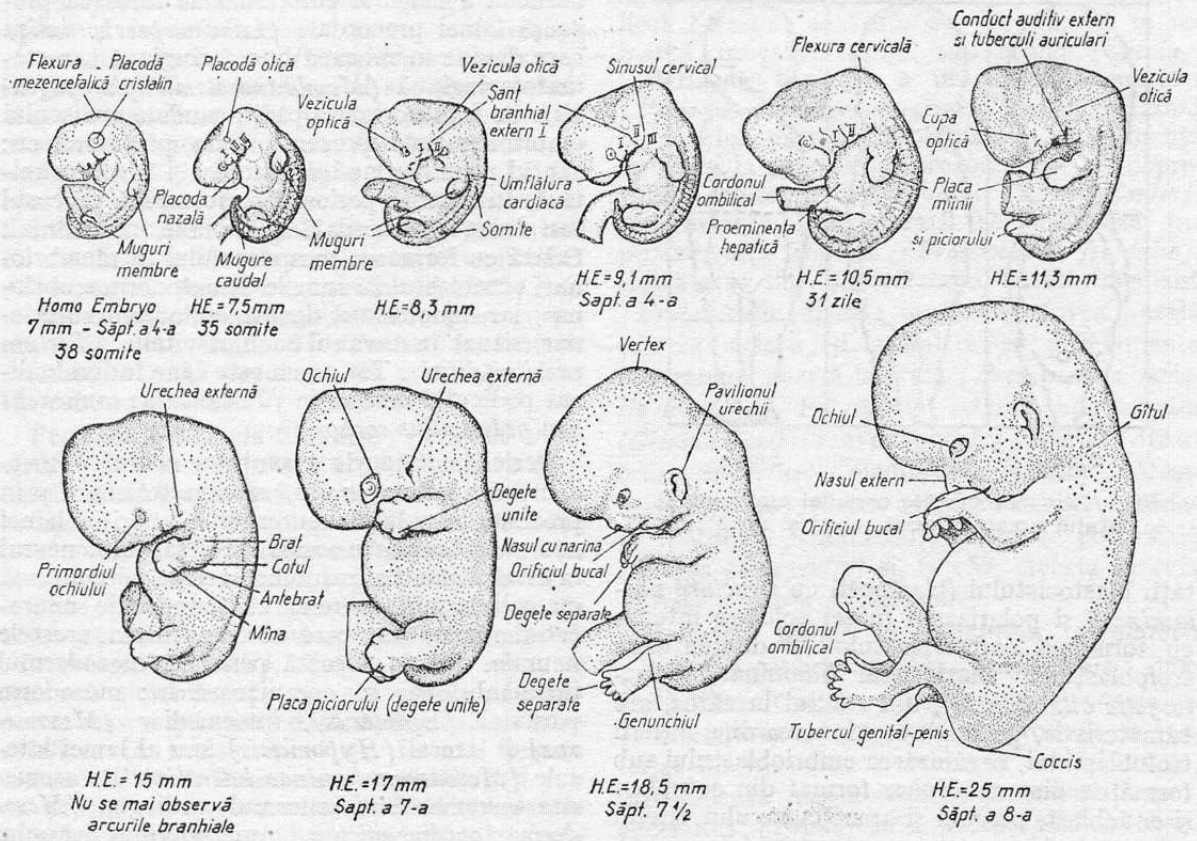


Fig. 113. — Dezvoltarea formei exterioare a corpului embrionar și evoluția membrelor pînă în săptămîna a 8-a — vedere laterală (după Julius Kollmann).

În luna 3-a fătul trece printr-o *fază de creștere rapidă*. Ochii se află în poziție frontală, dar pleoapele rămîn închise pînă în luna 7-a. Urechea externă se deplasează cranial, ajungînd în dreptul orizontalei ce trece prin comisura buzelor. Nasul, gura și pavilionul urechii au înfățișare umană. Pelvisul este mic, iar membrele inferioare sînt încă scurte.

În dezvoltarea ulterioară a fătului **proporțiile dintre segmentele corpului** se schimbă. Planul orizontal dintre jumătatea superioară și inferioară a corpului, care la sfîrșitul lunii a II-a trecea sub bărbie, în luna 5-a trece prin

3.2.6. PERIOADELE EMBRIOGENEZEI

În *Nomina Embryologica* (1977) au fost codificate **perioadele morfogenetice** din cursul embriogenezei. Codificarea s-a realizat pe baza succesiunii cronologice și a trăsăturilor morfologice caracteristice fiecărei perioade. Redarea lor în scop *orientativ* este necesară deoarece reflectă *continuarea* procesului dezvoltării și treptele embriogenezei umane cu interrelațiile dintre ele. În general, ele corespund etapelor descrise clasic și le întregesc pe acestea. Totodată, prezentarea succintă a perioadelor em-

briogenezei umane reprezintă sinteza descrierii lor în detaliu, în paginile precedente.

Prima perioadă după **fecundație,** o reprezintă **segmentația** *(Fissio)*, în care se formează **morula** și **blastocistul unilaminar** *(Blastocystis unilaminaris)*, caracterizat prin apariția cavi-

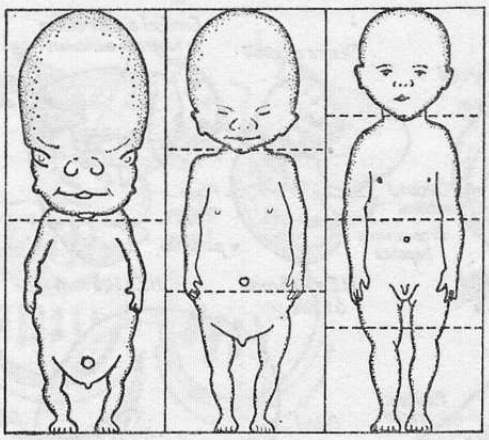


Fig. 114. — Proporțiile corpului embrionului și fătului uman la două, cinci și nouă luni.

tății blastocistului (blastocel) cu *structură unilaminară* și polarizarea masei celulare interne cu formarea embrioblastului și diferențierea trofoblastului. **Blastocistul bilaminar** *(Blastocystis bilaminaris)*, din stadiul următor, are caracteristic, pe lîngă continuarea diferențierii trofoblastului, organizarea embrioblastului sub formă de disc embrionar format din ectoblast și endoblast, precum și apariția sacului vitelin primar al cărui perete are *structură bilaminară*. Tot în acest stadiu se formează primordiul cavității amniotice. **Blastocistul trilaminar** *(Blactocystis trilaminaris)* prezintă trofoblastul complet diferențiat, în: citotrofoblast și sincițiotrofoblast. El are caracteristic apariția din citotrofoblast a mezoblastului extraembrionar, care dă *structura trilaminară* a peretelui blastocistului și în care apare celomul extraembrionar. Discul embrionar format din ectoblastul și endoblastul embrionar este încă bilaminar. Cavitatea amniotică devine amnios primar. Sub discul embrionar bilaminar, la sfîrșitul acestui stadiu, se formează sacul vitelin definitiv sau simplu, sacul vitelin.

Perioada discului embrionar *(Periodus disci embryonici)*. Trăsătura sa esențială, pe lîngă forma de *disc* alungit (scut) o constituie formarea, la nivelul *liniei primitive*, a *mezodermului intraembrionar*, numit și mezoderm secundar, deoarece succede ca apariție mezoblastului extraembrionar. În partea cefalică sau cranială a discului embrionar se remarcă prezența lamei precordale *(Lamina prechordalis)* care devine membrană bucofaringiană sau stomatofaringiană *(Membrana stomatopharyngealis)*. Pe fața dorsală a părții caudale a discului embrionar este prezentă linia primitivă cu: șanțul primitiv, nodul primitiv și fovea primitivă. În această perioadă se formează procesul sau lama notocordală și canalul notocordal. Odată cu formarea mezodermului intraembrionar, ectoblastul ia numele de extoderm embrionar, iar endoblastul devine endoderm embrionar, situat în tavanul sacului vitelin *(Tectum sacci vitellini)*. Tot acum este bine individualizat pediculul de fixație *(Pedunculus connexens* sau *pedunculus corporis)*:

Perioada timpurie a șanțului neural *(Periodus prior sulci neuralis)* se caracterizează prin prezența canalului neurenteric, apariția lamei neurale *(Lamina neuralis)* și a șanțului neural la nivelul său. La locul unde acesta se continuă cu ectodermul se remarcă joncțiunile neuroectodermale, din care se vor forma crestele neurale. Tot în această perioadă mezodermul intraembrionar se organizează în: mezoderm paraxial *(Epimerus)*, intermediar *(Mesomerus)* și lateral *(Hypomerus)* sau al lamei laterale *(Mesoderma laminae lateralis)*. De asemenea se remarcă mezodermul cardiogen *(Mesoderma cardiogenicum)*, mezodermul capului *(Mesoderma capitis)* și se formează notocordul definitiv *(Notochorda)*.

Perioada șanțului neural matur și imatură a somitelor *(Periodus sulci neuralis maturi et somitorum immaturorum)* corespunde neurulației. Sînt prezente plicile neurale ce mărginesc șanțul neural. De asemenea se remarcă plicile laterale ale corpului *(Plica lateralis corporis)*, plica capului *(Plica capitis)* și plica caudală *(Plica caudalis)*. Mezodermul paraxial se segmentează cranio-caudal, formînd somitele *(Somiti)*, iar ventral se remarcă umflătura sau proeminența cardiacă *(Prominentia cardiaca)*. În partea cefalică a lamei neurale se individua-

lizează șanțul optic *(Sulcus opticus)* și placoda otică *(Placoda otica)*.

Perioada tubului neural *(Periodus tubi neuralis)* se caracterizează prin transformarea șanțului în tub neural, care prezintă la extremități cele 2 deschideri: neuroporul rostral *(Neuroporus rostralis)* și neuroporul caudal *(Neuroporus caudalis)*. Sînt prezente fovea optica și fovea otica. Tot acum se formează primordiul cordului *(Primordium cordis)* și își face apariția *stomodeum*-ul sau gura primitivă *(Stomodeum)*, în fundul căruia se află membrana bucofaringiană *(Membrana stomatopharyngealis)*. În regiunea branhială își fac apariția primele două arcuri branhiale: arcul branhial I *(Arcus branchialis primus)*, la nivelul căruia și-au făcut apariția mugurii maxilari *(Prominentia maxillaris)* și mandibulari *(Prominentia mandibularis)*; inferior, prin șanțul branhial ectodermal I *(Sulcus branchialis primus)*, el este despărțit de arcul branhial II *(Arcus branhcialis secundus)*.

Perioada branhială timpurie *(Periodus branchialis prior)* este numită astfel pentru procesele morfogenetice de la nivelul extremității cefalice unde-și face apariția: proeminența frontonazală *(Prominentia frontonasalis)* ca prelungire descendentă a proeminenței prozencefalice *(Prominentia prosencephalica)*, la nivelul căreia se observă proeminența optică *(Prominentia optica)*. Tot la acest nivel se remarcă proeminența mezencefalică *(Prominentia mesencephalica)* dată de vezicula mezencefalică. La același nivel s-a format flexura mezencefalică *(Flexura mesencephalica)* și sub ea proeminența rombencefalica *(Prominentia rhombencephalica)* produsă de vezicula cerebrală cu același nume; la nivelul acestei proeminențe se află depresiunea sau fovea otică *(Fovea otica)*. Inferior de proeminența rombencefalică se găsește flexura cervicală *(Flexura cervicalis)* și descendent, proeminența longitudinală, de forma unei creste, dată de măduva spinării *(Crista medullae spinalis)*. În regiunea branhială sînt prezente arcurile branhiale *(Arcus branchiales)* și șanțurile branhiale *(Sulci branchiales)* dintre ele. Ventral a crescut în proporție umflătura sau proeminența cardiacă *(Prominentia cardiaca)*. La extremitatea opusă a corpului embrionar s-a conturat extremitatea sau mugurele caudal-codal *(Gemma caudalis)*.

Perioada branhială ultimă *(Periodus brachialis ultima)* are caracteristică prezența placodelor nazale *(Placoda nasalis)*, proeminența hepatică *(Prominentia hepatis)* și proeminența dată de mezonefros *(Prominentia mesonephrica)*. În această perioadă își fac apariția mugurii membrelor superioare *(Gemma membri superioris)*. La nivelul peretelui ombilical *(Anulus umbilicalis)*, iar caudal se remarcă procesul caudal sau coada *(Cauda)*.

Perioada timpurie a mugurilor membrelor *(Periodus prior gemmae membrorum)* prezintă la nivelul extremității cefalice proeminența optică și la suprafață, corespunzător ei, depresiunea sau fovea cristalinului *(Fovea lentis)*. Proeminența frontonazală se scindează în: proeminența frontală *(Prominentia frontalis)*, ridicătura sau proeminența nazală mediană *(Prominentia nasalis mediana)*, fovea nazală *(Fovea nasalis)* și lateral de ea proeminența (mugurele) nazală laterală *(Prominentia nasalis lateralis)*. Pe părțile laterale ale corpului *(Gemma membri)*: ai membrului superior *(Membrum superius)*, membrului inferior *(Membrum inferius)*, fiecare avînd o margine preaxială *(Margo preaxialis)*, margine postaxială *(Margo postaxialis)* și, la vîrf, creasta apicală *(Crista apicalis ectodermalis)*.

Perioada ultimă a mugurilor membrelor *(Periodus posterior gemmae membrorum)* prezintă caracteristic: proeminența telencefalică *(Prominentia telencephalica)* produsă la exterior de vezicula cerebrală cu același nume; proeminența mezencefalică; proeminența metencefalică *(Prominentia metencephalica)* derivat al rombencefalului împreună cu flexura pontină *(Flexura pontina)* orientată ventral — spre baza craniului; proeminența mielencefalică *(Prominentia myencephalica)* derivat caudal al rombencefalului și sub ea flexura cervicală. Se remarcă, de asemenea, vezicula cristalinului *(Vesicula lentis)* provenită din *fovea lentis*. În dreptul extremităților dorsale ale primelor două arcuri branhiale și șanțului branhial dintre ele au apărut tuberculii auriculari *(Tubercula auricularia)* ai urechii externe. În partea laterală a regiunii branhiale, prin creșterea descendentă a celui de al II-lea arc branhial, acoperind pe cele subjacente, s-a

format plica operculară *(Plica opercularis)* și sub ea sinusul cervical *(Sinus cervicalis)*. La nivelul mugurilor membrelor s-a individualizat placa sau lama primitivă a mîinii *(Lamina primitiva manus)* și placa sau lama primitivă a piciorului *(Lamina primitiva pedis)*. Extremitatea caudală a corpului embrionar prezintă în această perioadă: tuberculul genital *(Tuberculum genitale)* și posterior de el, depresiunea sau fovea cloacală externă *(Fovea externa cloacalis)*, cu invaginația ectodermului la acest nivel, numită *proctodeum*. Tot în această etapă a apărut creasta mamară *(Crista mammaria)*, din care se va forma glanda mamară.

Perioada buzei segmentate *(Periodus labii fissi)* se caracterizează prin: apariția și individualizarea frunții *(Frons)*, a nasului *(Nasus)* extern și nărilor *(Naris)*, a șanțului nazomaxilar *(Sulcus nasomaxillaris)*, maxilei, mandibulei și a orificiului bucal *(Orificium oris)*. La nivelul membrelor sînt individualizate: brațul *(Brachium)* și coapsa *(Femur)* sub care se formează flexurile membrelor *(Flexurae membrorum)* corespunzătoare cotului și genunchiului; antebrațului *(Antebrachium)* și gamba primitivă *(Crus primitivum)*; mîna primitivă *(Manus primitiva)* și piciorul primitiv *(Pes primitivus)* — la ambele fiind prezente primordiile degetelor *(Primordia digitorum)*. La extremitatea caudală a corpului embrionar se remarcă: prezența tuberculului genital, a plicilor urogenitale *(Plica urogenitalis)* și șanțului urogenital *(Sulcus urogenitalis)* dintre ele, precum și depresiunea anală *(Fovea analis)*.

Perioada fetală timpurie *(Periodus prior fetalis)* în care forma exterioară a corpului embrionar este în general conturată, se caracterizează prin: individualizarea plicilor palpebrale *(Plicae palpebrales)*, definitivarea urechii externe *(Auricula externa)*, individualizarea degetelor *(Digiti)* care mai întîi sînt unite sau fuzionate *(Digiti conjuncti)* și ulterior separate *(Digiti inconjuneti* sau *separati)*. Extremitatea caudală a corpului embrionar își continuă diferențierea prin evoluția tuberculului genital sau falus *(Phallus)* și a șanțului urogenital, prin formarea labiilor mici *(Labium minus)* și mari *(Labium majus)* ale vulvei, la sexul feminin și a tuberculului scrotal *(Tuber scrotale)*, la sexul masculin. În regiunea perineală apare rafeul anogenital *(Raphe anogenitalis)*, corpul perineului *(Corpus perinei)* și anusul *(Anus)*.

3.2.7. METODE DE STABILIRE A CREȘTERII ȘI VÎRSTEI EMBRIONARE

Înainte de redarea metodelor mai frecvent folosite, în aprecierea creșterii și vîrstei embrionului, este necesară precizarea că majoritatea lor sînt aproximative. Aceasta, din cauză că în dezvoltarea intrauterină embrionul și fătul prezintă *particularități individuale*, caracteristice de altfel întregii dezvoltări ontogenetice. Aceste particularități sînt condiționate de factorii genetici (ereditari), în strînsă relație cu factorii de mediu, dintre care unii sînt dependenți în mare măsură de organismul matern (hormonali, de nutriție, numărul de nașteri anterioare etc.). De regulă, metodele de estimarea vîrstei embrionare, în practică, pornesc de la stabilirea datei precise a *începutului sarcinii*, care nu este lipsită de dificultăți. În acest sens, este esențială precizarea datei *ovulației* și a *fecundației*. În general, s-a arătat că ovulația, în cadrul ciclului menstrual, are loc în ziua 14 ± 1, la un ciclu menstrual de 28 zile. Pentru stabilirea fecundației se apreciază 14 ± 2 zile de la începutul *ultimei menstre*. Vîrsta embrionului începe cu data fecundației, ea fiind numită și „vîrsta de fecundație". În estimarea „vîrstei obstetricale" sau „menstruale" pot apare erori determinate de o serie de factori: ciclurile menstruale neregulate de cauze diferite; folosirea de anticoncepționale; menstruații false; cauze subiective dependente de memoria gravidei privind stabilirea ultimei menstruații și eventuale erori din partea medicului care examinează parturienta. Toate acestea exprimă gradul de variabilitate a ovulației și vîrstei de fecundație. De aceea, pentru stabilirea datei probabile a *ovulației*, în practică există mai multe metode. Ele sînt reprezentate de: curba termică bazală a gestantei (fig. 65); frotiul citohormonal vaginal; examenul microscopic al mucusului cervical; dozările hormonale în sînge și urină etc.

În relația dintre dezvoltarea embrionului și fătului și vîrstă, în cercetarea de laborator sau după avorturi spontane și terapeutice, pe

lîngă analiza caracterelor anatomice particulare fiecărei etape, sînt folosite mai multe metode.

În *perioada somitelor*, corespunzătoare dezvoltării în decada dintre a 20—30-a zi de la fecundație, vîrsta este apreciată după numărul somitelor, care, după cum s-a arătat, apar succesiv în direcție craniocaudală (vezi tabelul III). Cercetările în această direcție s-au realizat pe mai mulți embrioni umani, studiați de autori diferiți (Ludwig, Sternberg, Payne, Corner, Heuser, Davis), cît și pe embrioni din Colecția Carnegie (S.U.A.).

Dintre **metodele de măsurare** clasice, sînt folosite următoarele: *lungimea vertex-coccis* care dă rezultate bune la embrioni și feți după ziua a 55-a (fig. 115). La embrionii din săptămînile a 4-a—a 5-a, la care proeminența vertexului nu este individualizată, din cauza curburii craniocaudale a corpului embrionar, se determină lungimea *cervix-coccis*. De asemenea, este mult utilizată *lungimea totală vertex-călcîi* sau numai *lungimea membrelor*.

Lungimea vertex-coccis corelată cu vîrsta de la ovulație, în perioada dintre zilele a 30-a —a 60-a de dezvoltare, pe embrioni umani din Colecția Carnegie, este redată în tabelul VI.

De asemenea s-au stabilit corelații între lungimea vertex-coccis, vîrsta de la ovulație, vîrsta menstruală (obstetricală), greutatea fătului și greutatea placentei, redate în tabelul VII.

Creșterea totală în lungime (în cm), raportată la săptămînile de gestație, este prezentată grafic în figura 116 (după H.J. Scharf și J. Peil, 1975).

În același scop s-au elaborat *reguli* de apreciere a vîrstei și mărimii embrionului și fătului,

Tabelul VI

Dezvoltarea din săptămîna 5-a pînă la începutul lunii a III-a (30—60 zile) pe embrioni din colecția Carnegie

Lungimea vertex-coccis în mm	*Estimarea vîrstei de la ovulație — în zile*
5,0	32
6,7	34
10,5	37
13,4	40
17,0	46
30,0	55—60

care sînt *reguli de creștere*. Unele dintre ele, ca cea propusă de Haase, sau altele stabilite prin comparație cu dezvoltarea la maimuță, fiind imprecise, nu mai sînt utilizate. Cea mai folosită *în prezent*, pornește de la faptul că embrionul de 32 zile are lungimea vertex-coccis de 5 mm. Din ziua a 32-a pînă în ziua a 55-a, s-a precizat că embrionul crește cu o rată zilnică de aproximativ 1 mm, încît în calcul, pentru fiecare zi în plus, se adaugă această valoare. De exemplu, embrionul de 50 zile va avea 23 mm (5 mm + 18 mm = 23 mm), iar cel de 55 zile, 28 mm. După ziua a 55-a rata de creștere zilnică este de aproximativ 1,5 mm (Hamilton și Mossman, 1978). Fătul de 75 zile va avea aproximativ 58 mm (28 mm + + 30 mm = 58 mm). În mod *invers*, din lungime se calculează *vîrsta*, atît înainte cît și după ziua a 55-a. După cum s-a amintit, din cauza particularităților individuale de creștere,

Tabelul VII

Creșterea în lungime și greutate în perioada fetală (lunile 3—10) (după Schröder, Fehling, Mall, Streeter, Jackson, Scammon, Calkins, Hamilton)

Luna	*Lungimea vertex-coccis în mm*	*Vîrsta de la ovulație (în zile)*	*Vîrsta menstruală (în zile)*	*Greutatea fătului în g*	*Greutatea placentei în g*
2	5— 30	29— 56	43— 70	0,5 — 2,9	
3	31— 60	57— 84	71— 98	2,7 — 24,2	10— 70
4	61—100	85—112	99—126	11— 137	30—140
5	101—150	113—140	127—154	50— 350	70—180
6	151—200	141—168	155—182	260— 800	90—200
7	201—260	169—196	183—210	490—1 200	130—270
8	261—320	197—224	211—238	1 030—2 850	210—370
9	321—390	225—252	239—266	2 250—3 200	280—450
10	391—450	253—266	267—280	2 750—3 800	325—770

valorile rămîn totuși aproximative, fapt pentru care ele diferă de la un autor la altul (fig. 117).

O metodă larg folosită în evaluarea dezvoltării intrauterine, în primele 6 săptămîni de la fecundație, în care sînt cuprinse etapele cele mai greu de apreciat, o constituie **stadiile** și **orizonturile** elaborate de L.G. Streeter (1942—1951) și de Hauser (1957). Ulterior, această *stadializare* a fost completată de O'Rahilly (1973) și de către Nisimura și colab. (1974) fiind mult utilizată în cercetare și literatura de specialitate.

Orizonturile I, II și *III* cuprind dezvoltarea de la zigot *(zygota)* sau oul fecundat, pînă la blastocistul fazei de preimplantare în endometrul de sarcină. Cronologic ele corespund dezvoltării în primele 4 zile de la fecundație.

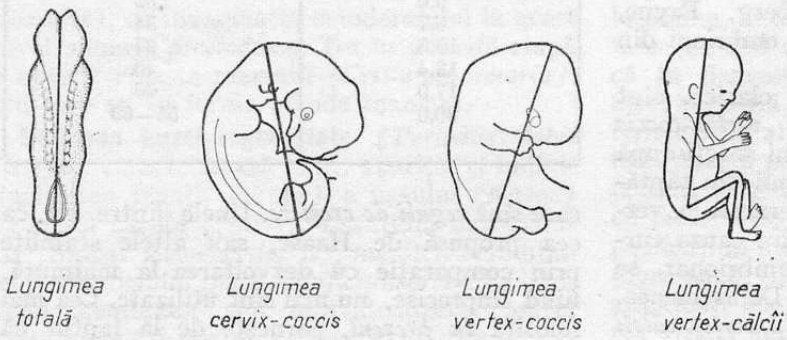


Fig. 115. — Determinarea lungimii embrionului și fătului.

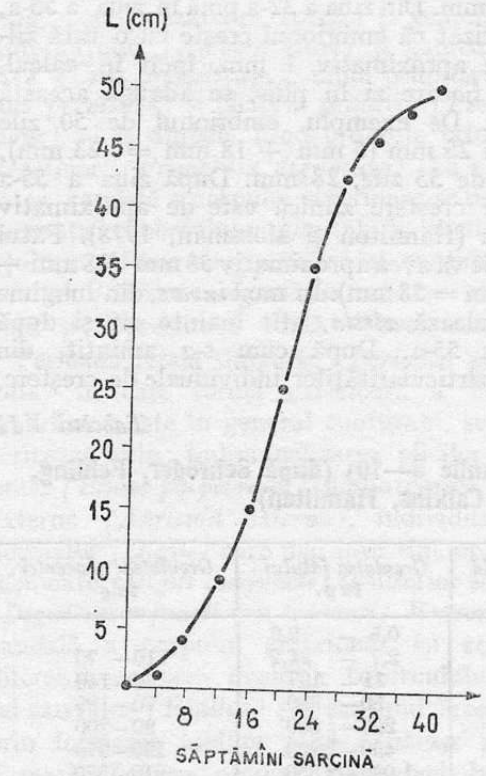


Fig. 116. — Creșterea totală în lungime (cm) raportată la săptămînile de gestație (din G.H. Schumacher, după J.A. Scharf și J. Peil, 1975).

Multă vreme aceste stadii au fost cunoscute numai la maimuță. După 1950, însă, cele tre orizonturi au fost studiate și la ouă umane, de către A.T. Hertig, J. Rock și E.C. Adams. Astăzi ele se cercetează la om după fecundația *in vitro*.

Orizontul IV corespunde fazei de implantare. Ca durată în timp acesta cuprinde zilele 4—7 de la fecundație.

Orizontul V este mult mai bine cunoscut la om. El se caracterizează prin aceea că: blastocistul este mai profund implantat; trofoblastul este activ, caracterizat prin începutul circulației interlacunare a sîngelui și apariția treptată a celomului extraembrionar. Cronologic, ține din ziua 7-a pînă în ziua a 12-a de la fecundație.

Orizonturile VI, VII și *VIII* cuprind etapele în care: se formează și evoluează vilozitățile coriale cu ramificațiile lor; se edifică sacul vitelin definitiv, iar la nivelul discului embrionar apare și evoluează linia primitivă și nodul primitiv (Hensen). Tot în aceste etape se polarizează discul embrionar, care ia forma de „scut" și se diferențiază lama sau placa neurală. Cele trei orizonturi corespund deci stadiului presomitic al evoluției mezodermului intraembrionar, dar nu se suprapun cu exactitate acestuia. Cronologic, aceste

orizonturi corespund perioadei de dezvoltare cuprinsă între zilele 12 și 17—18 de la fecundație.

Orizontul IX prezintă caracteristicile neurulației, cu șanțul neural bine constituit și mai adînc, cu cîmpul capului — viitoarea extremitate cefalică evidentă și apariția primelor 3 perechi de somite. Lungimea viitorului corp embrionar este de 1,5—3,0 mm și ca vîrstă corespunde zilelor 20—21 de la fecundație.

Orizontul X se caracterizează prin curbura cranio-caudală a corpului embrionar, de forma literei „C" cu concavitatea ventrală. De asemenea, s-a format tubul neural cu neuroporul rostral și caudal deschise; numărul somitelor este de 4—12, iar la extremitatea cefalică și-au făcut apariția primele 2 arcuri branhiale, vizibile la suprafață. Cronologic, corespunde zilelor de 22—23, iar lungimea embrionului este de 2,0—3,5 mm.

Orizontul XI prezintă embrionul cu extremitatea cefalică și caudală a corpului embrionar bine conturate. Acum se închide neuroporul rostral, au apărut placodele otice și s-au format veziculele optice. Somitele sînt în număr de 13—20, iar vîrsta embrionului corespunde zilelor 24—25. Lungimea corpului embrionar măsoară 2,5—4,5 mm.

Orizontul XII corespunde: apariției mugurilor membrelor superioare; închiderii neuroporului caudal; apariției celui de al 3-lea arc branhial; proeminența cardiacă este evidentă și depresiunea sau fovea otică prezentă. Somitele sînt în număr de 21—29, iar vîrsta este de 26—27 zile de la fecundație. Lungimea embrionului măsoară 3,0—5,0 mm.

Orizontul XIII are caracteristică forma de „C" pronunțat curbată; mugurii membrelor superioare, mai dezvoltați, și apariția mugurilor membrelor inferioare; sînt prezente 4 perechi de arcuri branhiale; vehiculele otice; placodele cristalinului evidente și extremitatea caudală mai redusă. Somitele sînt 30—35 la număr, iar vîrsta de 28—30 zile. Lungimea corpului embrionar măsoară 4,0—6,0 mm.

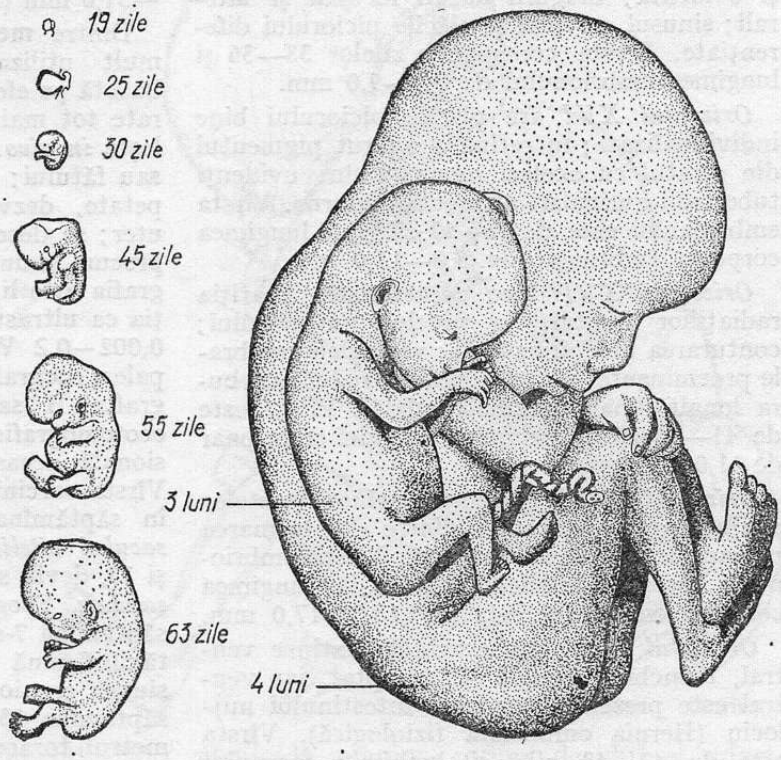


Fig. 117. — Embrioni și feți umani de *mărime naturală* din ziua a 19-a de la fecundație pînă în luna a 4-a (după L.B. Arey).

Orizontul XIV prezintă la nivelul membrelor superioare placa mîinii primitive, fovea cristalinului, veziculele optice invaginate — în formă de cupă și depresiunea sau fovea nazală (șanțurile olfactive). Vîrsta corespunde zilelor 31—32 de la fecundație și lungimea este de 5,0—7,0 mm.

Orizontul XV prezintă: placa mîinii bine individualizată; vezicula cristalinului formată și evidentă; mugurii nazali mediali și laterali; sinusul cervical și plăcile piciorului diferențiate. Vîrsta corespunde zilelor 33—36 și lungimea embrionului de 7,0—9,0 mm.

Orizontul XVI are plăcile piciorului bine individualizate; în retină a apărut pigmentul din stratul cu același nume și sînt evidenți tuberculii auriculari ai urechii externe. Vîrsta embrionului este de 37—40 zile, iar lungimea corpului embrionar de 8,0—11,0 mm.

Orizontul XVII are caracteristic apariția radiațiilor digitale la nivelul autopodului; conturarea urechii externe; veziculele cerebrale proeminente; iar trunchiul își reduce curbura longitudinală (cranio-caudală). Vîrsta este de 41—43 zile și lungimea corpului embrionar de 11,0—14,0 mm.

Orizontul XVIII prezintă: schița degetelor conjuncte și a șanțurilor dintre ele; formarea pleoapelor și creasta mamară. Vîrsta embrionului corespunde zilelor 44—46 iar lungimea corpului embrionar este de 13,0—17,0 mm.

Orizontul XIX are membrele extinse ventral, trunchiul alungit și îndreptat, iar ventral este prezentă hernierea intestinului mijlociu (Hernia ombilicală fiziologică). Vîrsta este de 47—48 zile și lungimea corpului embrionar de 16,0—18,0 mm.

Orizontul XX prezintă membrele superioare alungite, cotul flectat, șanțurile interdigitale evidente. La nivelul capului apare plexul vascular vizibil. Vîrsta corespunde zilelor 49—51, iar lungimea corpului embrionar de 18,0—22,0 mm.

Orizontul XXI se caracterizează prin: degete individualizate la mînă și picior și mugurele codal mai redus. Vîrsta corespunde zilelor 52—53 și lungimea embrionului este de 22,0—24,0 mm.

Orizontul XXII. Policele și halucele sînt libere și mai lungi; pleoapele și pavilionul urechii au progresat mult în dezvoltare. Vîrsta este de 54—55 zile, iar lungimea embrionului de 23,0—28,0 mm (fig.113).

Orizontul XXIII. Mîna este bine individualizată. Organele genitale externe prezintă caracterele de sex. Cordonul ombilical este proeminent la bază din cauza herniei ombilicale. A dispărut mugurele codal prin regresiune. Vîrsta corespunde celei de a 56-a zi, iar lungimea corpului embrionar este de 27,0—31,0 mm (fig. 118).

Dintre **metodele paraclinice moderne,** una mult utilizată astăzi este *ultrasonografia,* bazată pe efectul Doppler și realizată cu aparate tot mai perfecționate. Prin ea se stabilește *in vivo:* vîrsta sarcinii și a embrionului sau fătului; se urmărește, prin examinări repetate, dezvoltarea treptată a acestuia în uter; se decelează stările de suferință fetală, precum și unele malformații congenitale. Ecografia este lipsită de efecte nocive, cu condiția ca ultrasunetele să aibă intensitatea între 0,002—0,2 W/cm². Există 3 metode principale: ecografia A sau unidimensională, ecografia B sau bidimensională — numită și ecotomografie și ecografia M sau tridimensională, aceasta din urmă fiind cea mai bună. Vîrsta sarcinii se stabilește cu ușurință pînă în săptămîna 8-a, prin măsurarea mărimii *sacului vitelin definitiv.* Între săptămînile 8 și 13, devin semnificative *dimensiunile cranio-caudale.* Ecografic, acestea sînt de 10 mm în săptămîna 7-a și cresc cu cîte 10 mm pe săptămînă pînă în săptămîna 13-a, cînd dimensiunea cranio-caudală ajunge la 70 mm. Din săptămîna 13-a se pot măsura ecografic, diametrul toracelui și abdomenului. De regulă, însă, din săptămîna a 13-a, evaluarea vîrstei fătului se face prin măsurarea diametrului biparietal al craniului fetal (fig. 119), care se prezintă după cum urmează: în *săptămîna a 13-a,* diametrul biparietal este de 20 mm, cu abateri medii de 18—23; săptămîna 14 = 24 mm (abateri: 21—17); săptămîna 15 = 28 mm (25—31); săptămîna 16 = 32 mm (29—35); săptămîna 17 = 36 mm (33—39); săptămîna 18=39 mm (37—42); săptămîna 19 = 49 mm (39—45); săptămîna 20 = 45 mm (42—48); săptămîna 21 = 48 mm (45—50); săptămîna 22 = 51 mm (48—54); săptămîna 23 = 54 mm (51—57); săptămîna 24 = 57 mm (54—60); săptămîna 25 = 60 mm (56—63);

săptămîna 26 = 63 mm (60—66); săptămîna 27 = 66 mm (63—68); săptămîna 28 = 69 mm (66—72); săptămîna 29 = 72 mm (69—75); săptămîna 30=75 mm (72—78); săptămîna 31 = 78 mm (75—80); săptămîna 32 =80 mm (77—82); săptămîna 33 = 82 mm (79—85); săptămîna 34 = 84 mm (81—87); săptămîna 35 = 86 mm (83—89); săptămîna 36 = 88 mm (85—91); săptămîna 37 = 89 mm (88—92); săptămîna 38 = 90 mm (87—92); săptămîna 39 = 91 mm (88—93); săptămîna 40 = 92 mm (89—95); săptămîna 41 = 93 mm (90—95); săptămîna 42 = 94 mm (91—96). În paranteze sînt cuprinse abaterile medii.

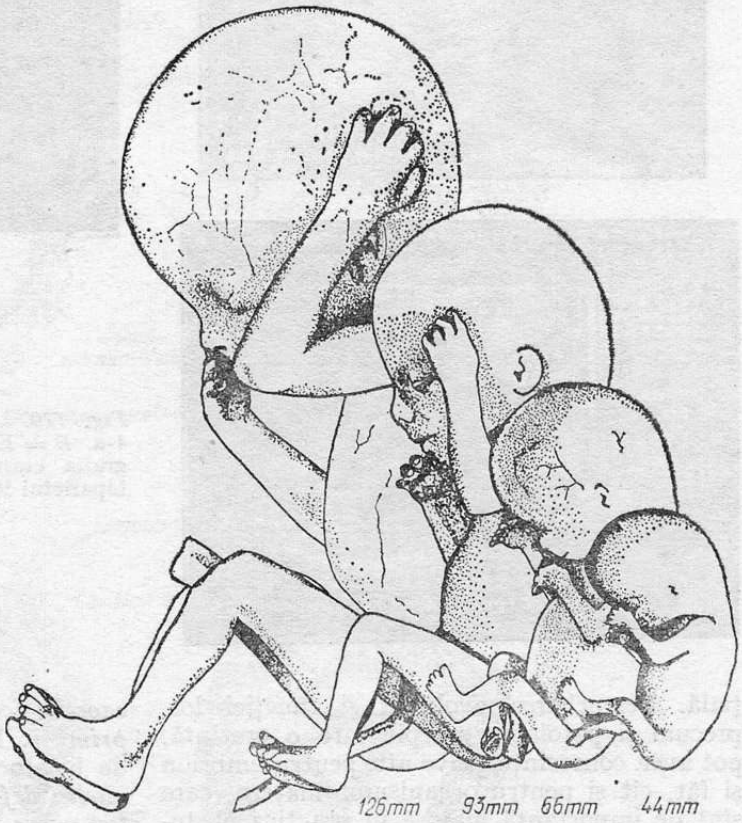


Fig. 118. — Feti în lunile 3, 4 și 5 de la fecundație (după Hamilton, Boyd și Mossmann).

3.2.8. RELAȚIILE DINTRE EMBRION ȘI FĂT CU ORGANISMUL MATERN

Anexele fetale *(Adnexa fetalis)*

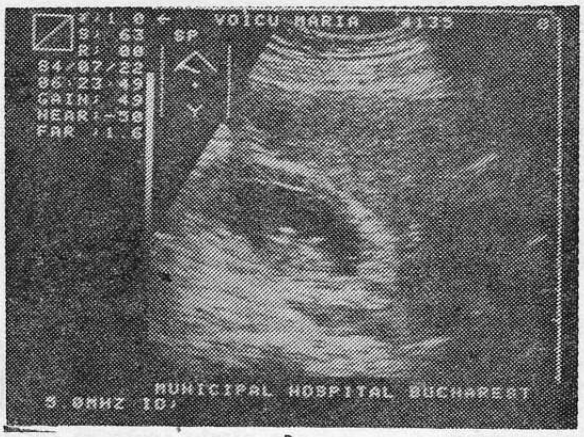
În capitolul de embriogeneză s-a arătat că încă din primele etape ale dezvoltării intrauterine odată cu implantația blastocistului în endometru, apar și se dezvoltă progresiv organe specifice, care mediază *schimburile metabolice* și asigură *protecția* embrionului și fătului în uterul matern.

Ele au fost numite *anexe fetale (Adnexa fetalis)* și sînt reprezentate de: sacul vitelin, alantoidă, amnios, corion, deciduă și principalul organ al schimburilor materno-fetale, placenta, legată de corpul fetal prin cordonul ombilical. Unele dintre ele, cum sînt sacul vitelin și alantoida, vor fi încorporate parțial în organele definitive ale corpului embrionar.

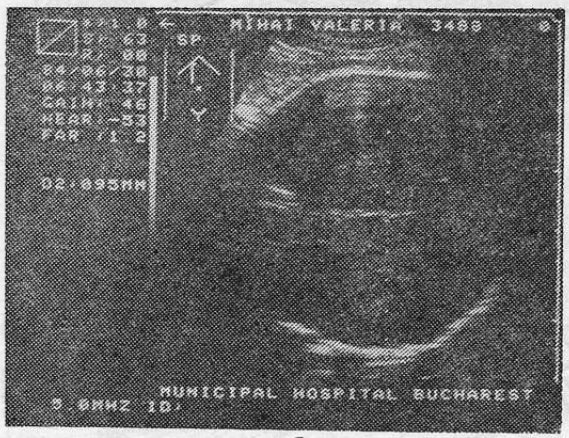
În ultimile 10 săptămîni de sarcină peretele amniosului definitiv *(Amnion definitivum)* corionul neted *(Chorion laeve)* și decidua parietală *(Decidua parietalis)* formează *membranele fetale definitive (Membranae fetales definitivae)*. Corionul neted și decidua parietală sînt incluse în *Nomina Embryologica* și sub denumirea de *paraplacentă (Paraplacenta)*.

În relația dintre cele două organisme, dezvoltarea normală a anexelor fetale este esen-

A



B



C

Fig. 119. — A = Ecografie — sarcină săptămîna a 4-a. *B* = Ecografie — săptămîna a 6-a. C = Ecografia craniului unui făt la termen — diametrul biparietal 95 mm (Dr. Albu, Spitalul Clinic al Municipiului Bucureşti).

ţială. Perturbarea evoluţiei şi funcţiei lor, precum şi patologia prorpie care o prezintă, pot avea consecinţe grave atît pentru embrion şi făt, cît şi pentru organismul matern, care sînt de importanţă majoră în practica obstetricală. În plus, este de interes biologic precizarea că în tot cursul dezvoltării şi mai ales odată cu evoluţia trofoblastului şi placentei, se desfăşoară procesele de realizarea *toleranţei imune*, în conflictul dintre semialografa, reprezentată de embrion şi făt, pe de o parte, şi organismul matern, pe de altă parte. Tulburarea acestor mecanisme poate avea urmări negative asupra dezvoltării intrauterine normale.

3.2.8.1. Sacul vitelin

(Saccus vitellinus)

Sacul vitelin, impropriu numit la om veziculă ombilicală, se formează în stadiul de blastocist bilaminar, cînd, mărginit de *membrana exocelomică* (Heuser), se numeşte *sac vitelin primitiv*. În zilele 13—14, la sfîrşitul stadiului de blastocist trilaminar, la om, el devine *sac vitelin definitiv*. Sacul vitelin are rol *nutritiv* temporar. În stadiul iniţial preia substanţele nutritive din trofoblast şi mezoblastul extraembrionar şi le transmite discului embrionar bilaminar. În stadiul definitiv, odată cu începutul săptămînii a 3-a, din mezenchimul extraembrionar splanchnic al peretelui său, iau naştere primele vase şi elemente figurate ale sîngelui, formînd *circulaţia vitelină* şi *hematopoieza extraembrionară*.

În prezent nu este clarificat încă modul în care se formează *sacul vitelin definitiv*, deoarece există o *perioadă critică*, în ceea ce priveşte cercetarea sa la *om*. De aceea, există patru ipoteze care tind să explice acest proces. Ele sînt prezentate în fig. 120.

Figura 120 A înfăţişează ipoteza emisă de Hertig şi Rock, după care sacul vitelin definitiv se desprinde din sacul vitelin primitiv.

Respectiv, are loc epitelizarea suprafeței interne a *părții proximale* a sacului vitelin primitiv, cu celulele endoblastului embrionar.

Figura 120 B redă *ipoteza lui Gerard și Stieve*, care arată că celulele endoblastului embrionar proliferează și se întind pe întreaga suprafață interioară a sacului vitelin primitiv, înlocuind stratul de celule plate ale membranei exocelomice (Heuser). Celulele acestei membrane, după cum s-a amintit, au origine controversată (vezi, pag. 152).

În figura 120 C, se prezintă ipoteza lui Strauss și Stark, care susține că sacul vitelin definitiv ia naștere prin delaminarea sau clivarea endoblastului embrionar. Ipoteza este argumentată de faptul că autorii găsesc la ouă umane, ceva mai evoluate, existența, lîngă sacul vitelin căptușit de endoblast, a unei alte vezicule, a cărei suprafață internă este tapetată de celule turtite ale membranei exocelomice (Heuser). Ea nu ar fi alta decît *vezicula exocelomică* — omoloagă *sacului vitelin primitiv*. Strauss și Stark au observat această veziculă pe ouăle umane studiate de Peters, Möllendorff (1921) și Yale (1938) și consideră vezicula exocelomică observată a fi pe cale de *regresiune*. Ei susțin totodată că formarea sacului vitelin definitiv la om se aseamănă cu cea de la maimuța Rhesus. De asemenea s-a stabilit că data apariției sacului vitelin defi-

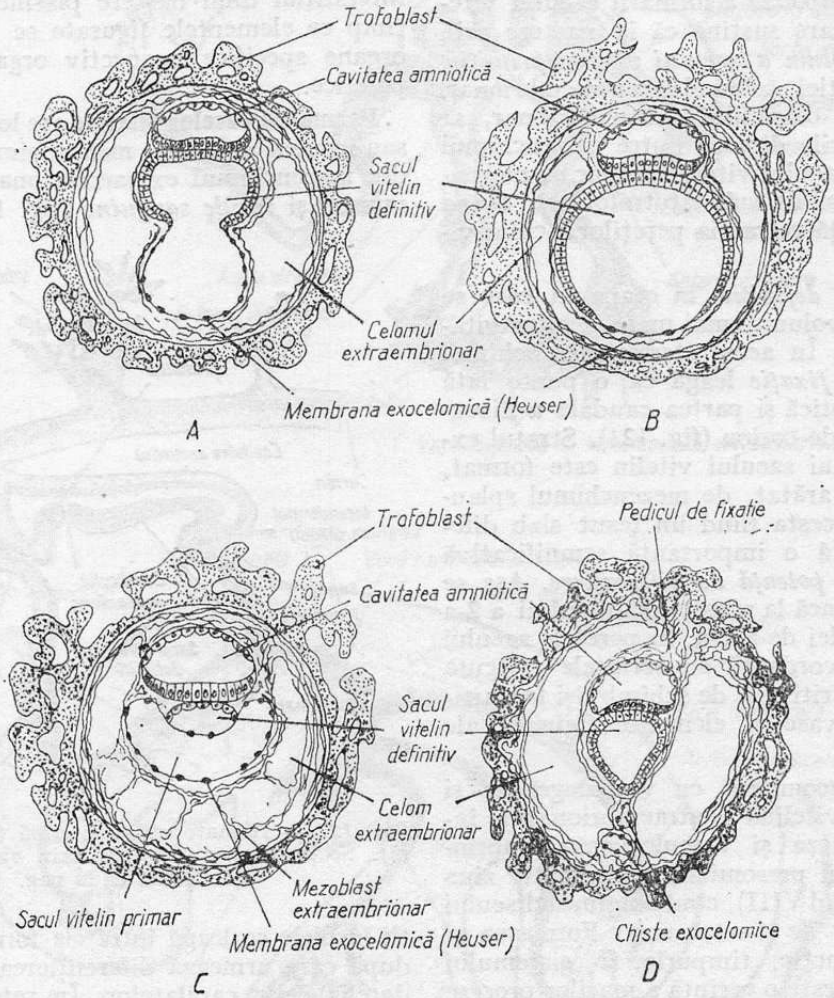


Fig. 120. — Ipoteze asupra formării sacului vitelin.

nitiv la om corespunde *zilelor 13—14* de la fecundație.

Figura 120 D prezintă un embrion uman de 15 zile, cu sacul vitelin, pediculul de fixație și cu resturi ale sacului vitelin primar sub formă de *chisturi exocelomice*. Aceasta este cea de-a patra *ipoteză* a formării sacului vitelin definitiv, care susține că ia naștere prin *reducerea de volum a sacului vitelin primitiv*, datorită apariției celomului extraembrionar. Prin formarea celomului extraembrionar, ar dispare legăturile directe dintre mezenchimul splanchnic al sacului vitelin primar cu mezenchimul somatic, de sub citotrofoblast, avînd drept consecință retracția pereților sacului vitelin primar.

Sacul vitelin definitiv, în etapa în care se formează, are volumul mai mare decît cavitatea amniotică. În acest stadiu mezenchimul *pediculului de fixație* leagă ca o punte lată vezicula amniotică și partea caudală a discului embrionar de corion (fig. 121). Stratul extern al peretelui sacului vitelin este format, după cum s-a arătat, de mezenchimul splanchnopleural. Acesta fiind un țesut slab diferențiat prezintă o importanță semnificativă prin marea sa *potență de diferențiere*. Așa se explică de ce, încă la sfîrșitul săptămînii a 2-a și începutul celei de-a 3-a, în peretele sacului vitelin, în concordanță cu cerințele crescute ale funcției nutritive și de schimb, își fac apariția primele vase și elemente figurate ale sîngelui.

Aproape concomitent cu vasculogeneza și hematopoieza vitelină (extraembrionară), începe cardiogeneza și vasculogeneza embrionară, în stadiul presomitic, aproximativ ziua a 18-a (orizontul VIII), cînd lungimea discului embrionar este de 1—1,5 mm. Formarea și intrarea în funcție, timpurie, a sistemului cardiovascular este o cerință a marilor procese de diferențiere a organelor primitive și creșterii embrionare și deci, de înlocuire definitivă a tipului de hrană *histiotrof*, cu cel sanguin sau *hemotrof*. Prin mezenchimul de legătură dintre mezoblastul extraembrionar și mezodermul intraembrionar, vasele circulației viteline se pun în legătură cu primordiul cordului. Ele își vor exercita această funcție pînă la preluarea ei de către circulația placentară. O deosebire între vasculogeneza și hematopoieza extraembrionară (vitelină) și cea embrionară, constă în aceea că în prima, atît vasele cît și elementele figurate ale sîngelui se formează din același țesut mezenchimal — mezenchimul splanchnic. În cea embrionară, vasele se formează din mezenchim *in situ*. În ele pătrunde lichidul interstițial dînd naștere plasmei sanguine în timp ce elementele figurate se vor forma în organe specifice, respectiv organele hematopoietice.

Formarea vaselor viteline are loc în grămezile sau insulele de celule mezenchimale, provenite din mezenchimul extraembrionar splanchinic, numite și *insule sanguine* (fig. 121.). Mai în-

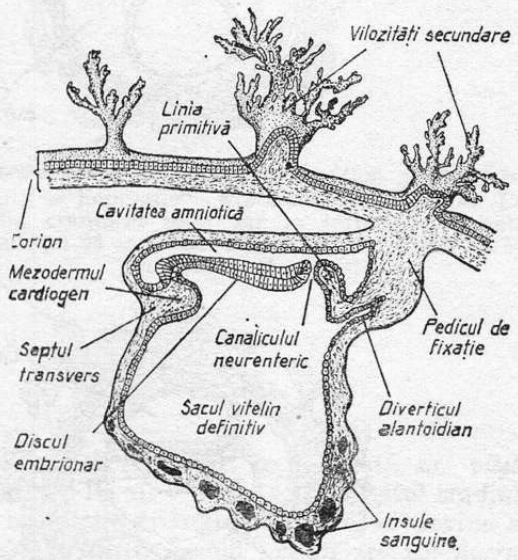
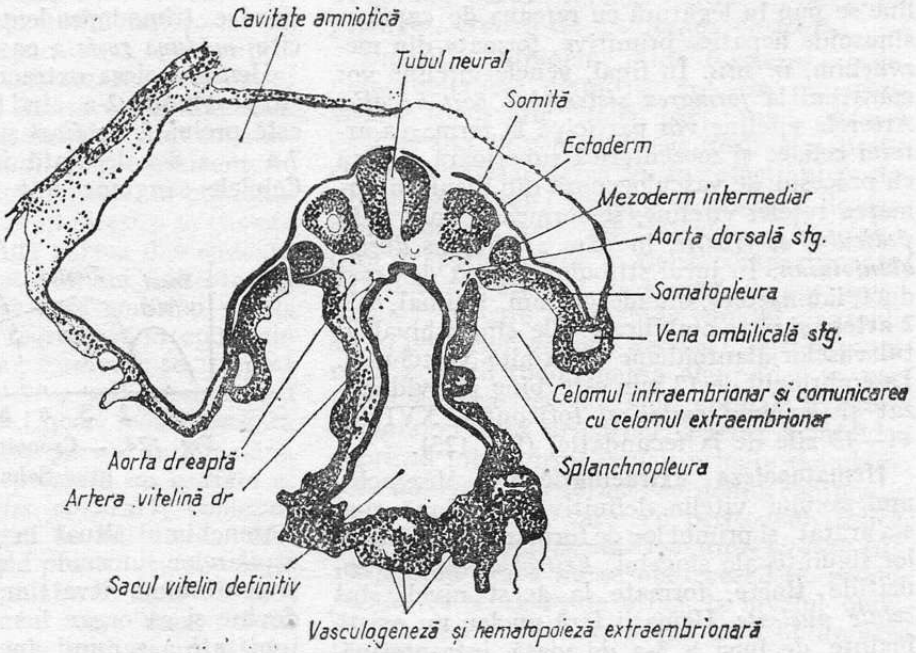


Fig. 121. — Hematopoieza vitelină (extraembrionară). Secțiune mediosagitală prin embrionul uman de 2 mm de la pag. 162.

tîi insulele se leagă între ele formînd o rețea, după care urmează diferențierea celulelor endoteliale ale capilarelor. În rețeaua capilară va pătrunde lichid interstițial, formînd plasma sanguină, iar celulele centrale devin celule sanguine capilare. Rețeaua capilară vitelină se continuă cu cele două vene și două artere viteline diferențiate în partea proximală a sacului vitelin (fig. 122). Venele viteline duc sîngele din peretele sacului vitelin către sinusul venos al primordiului cordului (fig. 123), străbătînd mai întîi mugurele hepatic și septul transvers. În mugurele hepatic venele vite-

Fig. 122.—Formarea vaselor viteline și hematopoieza extraembrionară. Secțiune transversală printr-un embrion uman cu 13—14 somite (2, 6 mm) și prin sacul vitelin definitiv.



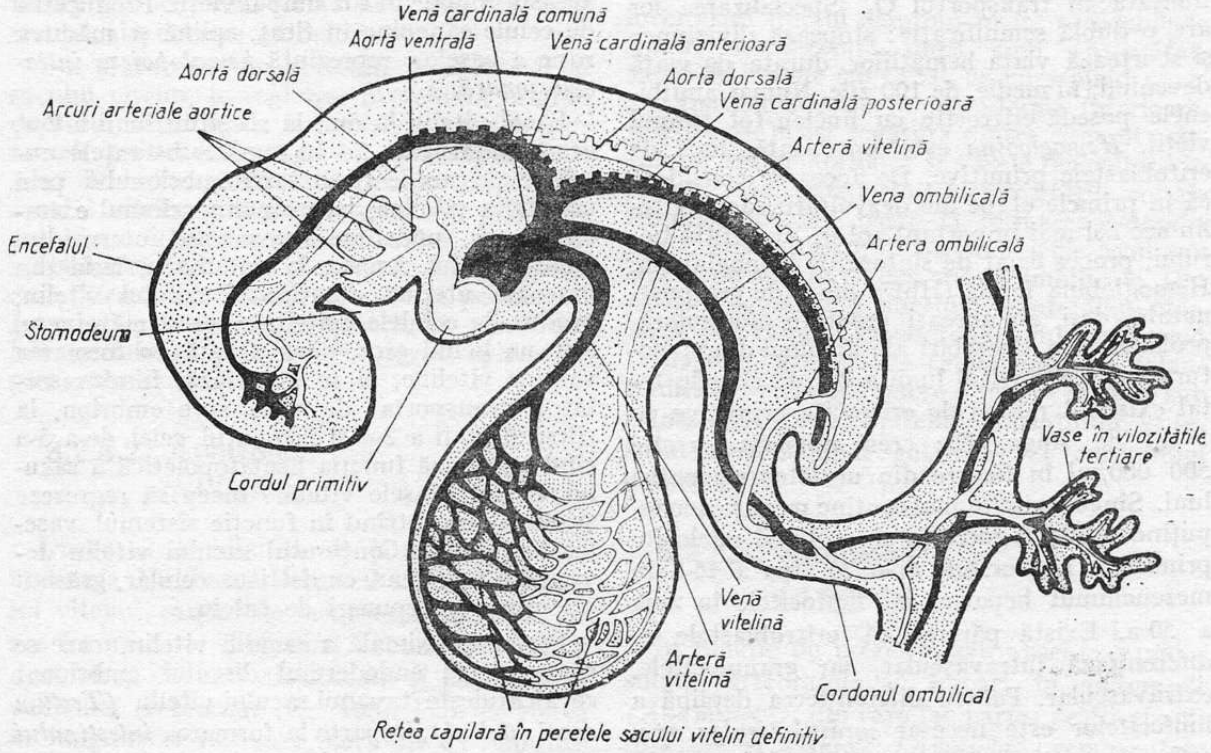


Fig. 123. — Vasele circulației viteline și legătura lor cu vasele intraembrionare — schemă pe o jumătate a corpului embrionar.

line se pun în legătură cu rețeaua de capilare sinusoide hepatice primitive, formate din mezenchim, *in situ*. În final, venele viteline vor contribui la *formarea sistemului port hepatic*. Arterele viteline vor participa la formarea arterei celiace și mezenterică superioară. Odată cu procesul de vasculogeneză din insule și formarea rețelei viteline, se formează vase și în *pedicului de fixație*, în care a pătruns *ductul alantoidian*. În jurul stîlpului format de acest duct, iau naștere, din mezenchim, în final, cele 2 artere și vene ombilicale. Ele sînt echivalentul vaselor alantoidiene de la alte vertebrate. La embrionul de 12 mm este bine individualizat și *cordonul ombilical* (orizontul XVII = 41—43 zile de la fecundație) (fig. 123).

Hematopoieza extraembrionară. Mezenchimul sacului vitelin definitiv este, după cum s-a arătat, și primul loc de formare al elementelor figurate ale sîngelui. *Eritroblastele* sau hematiile tinere, formate la acest nivel, sînt *celule nucleate*. Hematii fără nucleu nu există înainte de luna a 3-a de viață intrauterină. Pierderea nucleului înseamnă *specializarea* pronunțată în transportul O_2. Specializarea lor are o dublă semnificație: stopează diviziunea și scurtează viața hematiilor, durata de viață devenind, în medie, de 100 zile. Numai amfibienele posedă eritrocite cu nucleu tot timpul vieții. *Hemoglobina* este sintetizată, încă de eritoblastele primitive. De aceea se consideră că în primele etape ale dezvoltării sacul vitelin are cel mai important rol în absorbția fierului, proces legat de sinteza de hemoglobină. Hemoglobina fetală (HbF) diferă de cea postnatală, deși au aceeași greutate moleculară, probabil prin deosebiri ale globinei din structura lor. La sfîrșitul lunii a 2-a, în sîngele fetal există 1 milion de eritrocite primitive pe 1 ml de sînge. Ele cresc numeric cu cîte 500 000/ml în fiecare din următoarele patru luni. Sîngele vitelin mai conține megacariocite, puține celule fagocitare și probabil mielocite primitive. Leucocitele apar în ziua a 46-a în mezenchimul hepatic, iar limfocitele în ziua a 50-a. Există părerea că eritroblastele se diferențiază intravascular, iar granulocitele, extravascular. Pentru diferențierea deplină a limfocitelor este necesar *mediul tisular specific*, respectiv prezența *timusului, ganglionilor limfatici* și a altor organe limfoide periferice (timodependente), iar pentru leucocite, *măduva roșie* a oaselor.

Hematopoieza extraembrionară încetează la sfîrșitul lunii a 2-a, cînd funcția hematopoietică este preluată de *ficat* și ține pînă în lunile a 7-a — a 8-a de viață intrauterină (fig. 124). Celulele sanguine sînt formate în ficat, din

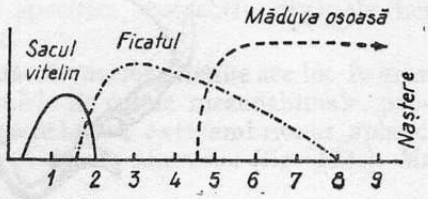


Fig. 124. — Cronologia hematopoiezei (din Schumacher).

mezenchimul situat în imediata vecinătate a capilarelor sinusoide hepatice. Din luna a 5-a și continuînd cîtva timp după naștere, *splina* devine și ea organ hematopoietic. În a doua jumătate a sarcinii, începe să producă celule sanguine *măduva roșie a oaselor*, care păstrează această funcție în tot timpul vieții. Producerea de celule sanguine în ficat, splină și măduva roșie a oaselor, reprezintă *hematopoieza intraembrionară*.

Sacul vitelin la om, la sfîrșitul lunii a 2-a, are diametrul de 5—10 mm. Substanțele nutritive pe care le furnizează embrionului prin circulația vitelină, le preia din celomul extraembrionar, unde au ajuns prin intermediul trofoblastului. Acesta, la rîndul său, le ia din mucoasa uterină. Conținutul sacului vitelin, produs de celulele epiteliale care-l mărginesc, este un lichid gros, dens. Odată cu formarea vaselor viteline, el se lichefiază, fiind resorbit și transportat de vase spre embrion, la sfîrșitul lunii a 2-a și începutul celei de-a 3-a cînd încetează funcția hematopoietică a sacului vitelin. Vasele viteline încep să regreseze și ele, acum intrînd în funcție sistemul vaselor ombilicale. Conținutul sacului vitelin devine din nou dens, cu detritus celular, grăsimi și, ulterior, depuneri de calciu.

Partea proximală a sacului vitelin, care se continuă cu endodermul discului embrionar ce alcătuiește tavanul sacului vitelin *(Tectum sacci vitelini)*, ia parte la formarea *intestinului anterior (Proenteron), posterior (Metenteron)* și intestinului mijlociu *(Mesenteron)*, care co-

munică la început larg cu sacul vitelin. Ulterior, prin formarea peretelui antero-lateral al abdomenului și expansiunea pronunțată a amniosului cu individualizarea *cordonului ombilical*, comunicarea dintre ele diminuează. Ea se reduce la un canal strîmt, numit *canalul vitelin (Ductus vitelinus)* sau omfaloenteric inclus, împreună cu sacul vitelin, în cordonul ombilical. Deschiderea sa în intestin se găsește la locul unde se continuă partea descendentă cu cea ascendentă a intestinului mijlociu. În jurul acestui canal trec spre embrion vasele viteline. Ductul vitelin regresează începînd din săptămîna a 5-a, transformîndu-se treptat într-un cordon conjunctiv, iar comunicarea sa cu intestinul dispare. Uneori, poate persista sub formă diverticulară, partea terminală a canalului vitelin. Ea reprezintă un *vestigiu* al acestuia *(Vestigia caulis vitellini)*, cunoscut în clinică sub denumirea de *diverticulul Meckel*. Cînd persistă, acesta poate avea patologie proprie (afecțiuni inflamatorii, ulcer al mucoasei) sau să constituie cauza unor ocluzii intestinale. La sfîrșitul sarcinii sacul vitelin se găsește pe fața fetală a placentei, sub amnios și corion, avînd forma unui *corp oval* consistent, de culoare gălbuie.

S-a arătat că din epiteliul endodermal al sacului vitelin, în regiunea învecinată originii ductului alantoidian iau naștere *celulele germinale primordiale* (fig. 44). În săptămînile 3—5 de la fecundație, ele părăsesc peretele sacului vitelin și *migrează* ameboid, prin mezenchimul rădăcinii mezenterului dorsal al intestinului posterior și ajung în *crestele gonadale (Crista gonadalis)*, pe care le populează. În crestele gonadale, în funcție de sex, celulele germinale primordiale devin spermatogonii sau ovogonii.

3.2.8.2. Alantoida
(Allantois)

Ductul alantoidian la om ia naștere în săptămîna a 3-a din endodermul tavanului sacului vitelin, caudal de membrana cloacală. El are forma unui diverticul tubular,de unde și denumirea de *duct alantoidian* și pătrunde în pedicului embrionar (fig. 108). Prin creșterea în lungime și formarea curburii extremității caudale, el va fi inclus parțial în corpul embrionului, deschizîndu-se ventral in *intestinul posterior*, cranial de membrana cloacală.

Ductul alantoidian, după formarea cordonului ombilical definitiv, are din punct de vedere topografic, două părți: una *abdominală* și alta în *cordonul ombilical*. Mai tîrziu, cranial de deschiderea lui în intestinul posterior *(Metenteron)*, începe să crească, descendent, *septul urorectal (Septum urorectale)*, care desparte *cloaca* în două compartimente: anterior sau *sinusul urogenital (Sinus urogenitalis)*, în care se deschide canalul alantoidian, și posterior, *rectul (Rectum)*. Partea proximală a părții abdominale a alantoidei va participa la formarea porțiunii craniale a *vezicii urinare (Vesica urinaria)*. Partea alantoidei, cuprinsă între vîrful vezicii urinare și ombilic, prin obliterare va forma cordonul conjunctiv *uraca (Urachus)*, care, cu peritoneul, ridică. plica numită *ligamentul ombilical median* (fig. 109). Cînd uraca nu se obliterează se produc *fistule*, cu scurgere de urină, la nivelul ombilicului, sau *chisturi de uracă*, prin obliterarea incompletă.

În stadiile inițiale, din mezenchimul care înconjoară ductul alantoidian în pediculul de fixație, se dezvoltă, după cum s-a arătat, *vasele ombilicale* (fig. 123), ce corespund vaselor alantoidiene de la mamiferele inferioare. Acestea stabilesc legătura dintre sitemul circulator intraembrionar și vasele dezvoltate în corion, care, pătrunzînd în vilozitățile coriale trofoblastice, iau parte la formarea *placentei fetale*. Ductul alantoidian constituie axul sau stîlpul de sprijin pentru vasele ombilicale. Din *partea ombilicală* a ductului alantoidian, obliterat pot rămîne în cordonul ombilical, pînă la naștere, grupuri de celule epiteliale (alantoidiene) — vizibile microscopic — dispuse sub forma unui cordon epitelial discontinuu, în țesutul mezenchimal gelatinos al cordonului ombilical.

3.2.8.3. Amniosul
(Amnion)

În funcție de prezența sau absența amniosului, vertebratele se împart în *anamniote (Anamniota)*, din care fac parte: peștii și amfibienele și *amniote (Amniota)*, reprezentate de: reptile, păsări și mamifere.

La om, *amniosul primitiv (Amnion primitivum)* cu *cavitatea amniotică (Cavitas amniotica)* pe care o cuprinde, se formează de timpuriu, în ziua a 7-a și jumătate de la fecundație, între citotrofoblast și embrioblast. În ziua a 12-a (orizontul V), cavitatea amniotică este bine individualizată. Paralel cu creșterea discului embrionar, care începe să se alungească crește și amniosul. Odată cu apariția canalului notocordal și imediat după aceea, prin formarea *canaliculului neurenteric*, cavitatea amniotică va comunica temporar cu sacul vitelin definitiv, lichidul amniotic putînd trece, în acesta (fig. 85). Canalul neurenteric a fost observat la om, mai întîi pe oul studiat de Spee. Prezența canalului notocordal și a canaliculului neurenteric, se întîlnește la *reptile*, nu și la păsări, fapt de interes teoretic, deoarece în filogeneză arată o anumită *filiație*. În stadiul de 10 somite, ziua a 22-a (orizontul X), cavitatea amniotică este mai mică decît sacul vitelin definitiv, datorită creșterii mai rapide în acest stadiu a acestuia din urmă. Prin formarea mezoblastului extraembrionar și apariția, în interiorul său, a celomului extraembrionar, amniosul se desparte de corion, cu excepția părții caudale a amniosului și a discului embrionar, unde se află pediculul de fixație. Suprafața exterioară a amniosului în partea sa liberă, opusă pediculului de fixație, va fi învelită de mezoblastul extraembrionar somatopleural care se continuă cu cel din pediculul de fixație.

Apariția celomului extraembrionar crează posibilitatea *expansionării* libere a amniosului — prin creștere și acumulare de lichid, ducînd în final la dispariția celomului extraembrionar și fuziunea amniosului cu corionul (fig. 125). Încă din ziua a 36-a, orizonturile XIV—XV (embrionul de 9—10 mm), amniosul se prezintă mult mărit de volum, depășind evident volumul sacului vitelin definitiv. De

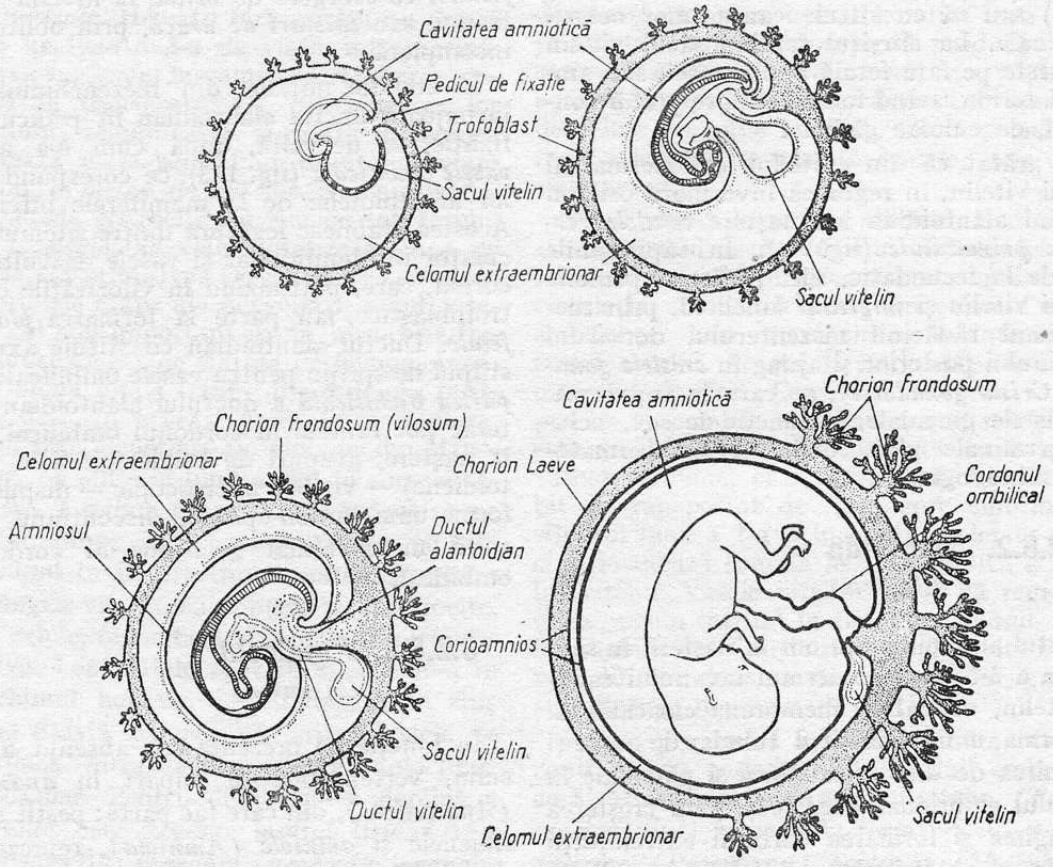


Fig. 125. — Dezvoltarea amniosului și evoluția membranelor fetale.

asemenea, este important de precizat că, odată cu dezvoltarea corpului embrionar, acesta proemină tot mai mult în cavitatea amniotică, iar *joncțiunea* dintre amnios și corpul embrionar se deplasează treptat spre fața ventrală a embrionului (ombilicul primitiv). Procesul este determinat de creșterea *plicilor laterale ale corpului embrionar, a plicii capului* și *plicii caudale*, prin care se conturează progresiv forma exterioară a corpului embrionar. O consecință a acestui proces și a creșterii dimensiunilor amniosului o constituie formarea *cordonului ombilical definitiv*, cu un capăt spre placentă și altul în regiunea ombilicală a peretelui anterior (ventral) al abdomenului embrionar. Prin expansiunea periferică a amniosului, care acumulează lichid amniotic, au loc: a) *dispariția celomului extraembrionar* și b) *fuziunea amniosului cu corionul*. Din celomul extraembrionar rămîne doar o mică parte, la nivelul comunicării sale cu celomul intraembrionar, cuprinsă în cordonul ombilical. Ea este numită *celom ombilical (Coeloma umbilicale)*, în care, în săptămînile 6—10 de viață intrauterină, are loc hernierea anselor intestinale din cavitatea peritoneală, producînd *hernia ombilicală fiziologică*. În luna a 3-a, amniosul fuzionează cu *corionul neted (Chorion laeve)*, lipsit de vilozități și împreună împing către periferie *decidua capsulară (vide infra)*. Aceasta va fuziona apoi cu *decidua parietală*, fătul și anexele sale ocupînd astfel întreaga cavitate uterină. Odată cu dispariția celomului extraembrionar, acumularea de lichid amniotic și expansiunea amniosului, se poate vorbi de *amniosul definitiv (Amnion definitivum)*. El include *cavitatea amniotică (Cavitas amniotica)* în care se află lichidul amniotic *(Liquor amnioticus)*.

Celulele epiteliului amniotic, numite și *amnioblaste*, sînt inițial plate (turtite) și conțin în citoplasmă granule de *glicogen*, iar, mai tîrziu și lipoizi. Ulterior,ele devin cubice și după caracteristicile ultrastructurale sînt de două tipuri. Unele sînt de *tip fibrilar*, sărace în organite citoplasmatice; altele, de *tip Golgi*, conțin, în cantitate mare, reticul endoplasmatic rugos (ergastoplasmă) și complex Golgi bogat, iar la polul dinspre cavitatea amniotică, numeroși *microvili*. Celulele legate între ele prin *desmozomi* sînt așezate pe *membrana bazală*, după care urmează *stratul conjunctiv*, care se formează din *mezenchimul* somatopleural al mezoblastului extraembrionar. În ceea ce privește originea amnioblastelor sau epiteliului celomic, clasic se susține că provin din ectoblast sau epiblastul embrionar. O ipoteză mai recentă afirmă că celulele se diferențiază din *citotrofoblastul* de la nivelul polului embrionar al blastocistului. Semnele ultrastructurale, mai sus amintite, traduc o pronunțată *activitate selectivă de transport* prin peretele amniotic. Se consideră că cele două tipuri celulare reprezintă *stadii funcționale* diferite, ale celulelor epiteliului amniotic. S-a demonstrat, de asemenea, histochimic, că în peretele amniosului apar *terminații nervoase* și se presupune, în ultimul timp, că are și *osmoreceptori*.

Lichidul amniotic *(Liquor amnioticus)* constituie *mediul acvatic* în care se dezvoltă embrionul și fătul pînă la naștere. Dezvoltarea în lichidul amniotic, precum imersia unui organism viu în apă, scade semnificativ acțiunea forței de gravitație asupra corpului embrionar, apropiindu-l întrucîtva de starea de imponderabilitate. Aceste condiții exercită probabil influență asupra dezvoltării intrauterine la *amniote* și *om*. Din experiențele în starea de imponderabilitate se știe astăzi că scăderea solicitărilor gravitaționale influențează, în primul rînd *repartiția masei* sîngelui circulant și *schimburile electrolitice* în organism. Fenomenele au fost observate mai întîi de Bazett (1924) și de Boehm și Ekert (1938), la animalele în *imersie*. În condiții normale, imersia fătului în lichidul amniotic are rezultate opuse celor din hipergravitație.

Lichidul amniotic are totodată *rol de protecție* pentru țesuturile tinere ale corpului embrionar și fetal, împotriva șocurilor mecanice și altor agenți nocivi. El permite *mișcările fătului*, începînd din luna a 4-a și participă la menținerea *temperaturii constante* a acestuia. Lichidul amniotic favorizează deci dezvoltarea și *creșterea armonioasă* a corpului embrionar.

Formarea, reabsorbția și factorii care-i reglează volumul și compoziția chimică sînt procese dinamice, legate de funcțiile organismului fetal și matern *(vide infra)*. Între lichidul amniotic și compartimentele, fetal și matern, se realizează *schimburi active* și *rapide*, prin *căi de schimb principale* și *adiționale*, în virtutea factorilor biologici și a unor gradienți fizici și

chimici, precişi. La naştere, amniosul şi lichidul amniotic participă la *pregătirea expulziei* fătului din uter, la dilataţia şi stergerea colului uterin.

În medicina modernă a crescut interesul *clinic* pentru studiul amniosului şi lichidului amniotic, precum şi explorarea sa de laborator şi prin alte metode paraclinice. Amniocenteza, amnioscopia, evaluarea volumului lichidului amniotic etc., furnizează date importante pentru estimarea *evoluţiei normale* a fătului în uter şi mai cu seamă, în *diagnosticarea prenatală* a: suferinţei fetale, fetopatiilor şi unui mare număr de malformaţii congenitale.

Formarea lichidului amniotic este în relaţie directă cu evoluţia dezvoltării intrauterine. Mecanismele nu sînt încă deplin cunoscute, fapt pentru care şi astăzi există numeroase controverse. În formarea sa se disting două perioade: a) etapa iniţială, cînd producerea de lichid evoluează progresiv, iar compoziţia sa chimică este asemănătoare cu cea a *lichidului extracelular* al ţesuturilor fetale şi materne, fiind izotonic şi b) a doua jumătate a sarcinii, cu deosebire trimestrul trei, cînd diminuează cantitativ şi devine *hipotonic* prin schimbarea unor parametri fizico-chimici, mai ales sub influenţa urinei fetale.

a) În etapa iniţială rolul cel mai important în formarea lichidului amniotic îl au *amnioblastele* şi *ectodermul embrionar*. Ultrastructural şi histochimic s-a arătat că *amnioblastele* prezintă o intensă activitate metabolică. Ele sintetizează: ribonucleoproteine, glicoproteine, proteine şi lipoizi, care sînt semne ale participării lor active şi selective, la producerea lichidului nu numai prin difuziune sau transsudare. În plus, electronomicroscopic în citoplasma lor, pe lîngă activitatea secretorie, s-a evidenţiat *transportul vezicular* de substanţe *(Transcitosis)* şi *canalicular*. La început, întreg epiteliul şi peretele amniotic participă la formarea de lichid. Ulterior, cînd se edifică placenta, partea amniosului, corespunzătoare lui *chorion laeve* diminuează şi devine dominantă în producerea de lichid regiunea amniosului placentar, de la suprafaţa *plăcii coriale* a placentei. *Ectodermul embrionar* constituie şi el o sursă în formarea lichidului amniotic. Pentru acest rol, pledează observaţiile electronomicroscopice care au pus în evidenţă prezenţa microvililor de la suprafaţa celulelor ectodermale şi bogăţia de reticul endoplasmatic rugos în citoplasma lor. Alte dovezi sînt de ordin experimental. De exemplu, s-a administrat continuu, la oaia gravidă, *oxid nitros*, un gaz inert şi liposolubil, constatîndu-se apariţia sa în lichidul amniotic şi în cel din alantoidă. Concentraţia gazului în cele două formaţiuni a fost uşor scăzută, dar, important este faptul că el s-a găsit în concentraţii identice în lichidul amniotic şi în organismul fetal. Gazul ajunge cu mare rapiditate în amnios. Din organismul matern, el trece prin placentă în circulaţia fetală, de unde, probabil prin *difuziune* la nivelul *capilarelor ectodermului* ajunge în lichidul amniotic. De menţionat că sursa ectodermală în formarea lichidului amniotic este funcţională pînă în săptămînile 24—26, cînd se produce *cheratinizarea* ectodermului.

b) În a doua jumătate a dezvoltării intrauterine, modul de formare a lichidului amniotic este mai complex (fig. 126). Sursele de producere pot fi grupate în :*principale* şi *adiţionale*. Din prima categorie, cea mai importantă este *calea urinară*, care explică totodată mecanismul prin care lichidul devine hipotonic, în ultima parte a gestaţiei. Astăzi se ştie că fătul înghite pe cale *digestivă*, circa 200—450 ml/zi şi chiar mai mult. În tubul digestiv el se resoarbe, probabil complet, împreună cu lichid din secreţiile digestive, ajungînd în final în circulaţia fetală. Lichidul înghiţit pătrunde şi în *căile respiratorii*. S-a precizat că prin *capilarele alveolare* şi cele ale arborelui bronhopulmonar se resorb circa 600—800 ml/24 ore. Resorbţia este favorizată şi de *mişcările respiratorii ale fătului*, care sînt prezente în trimestrul trei al gestaţiei, influenţînd semnificativ *perfuzia plămînului fetal* cu lichid amniotic. Prin circulaţia fetală, lichidul resorbit din tubul digestiv şi căile respiratorii ajunge în *rinichi*, unde participă la formarea *urinei fetale*. La om s-a stabilit că în 24 ore fătul elimină în lichidul amniotic 600—800 ml urină. Ea este hipotonică, avînd 80—140 m Osm/kg apă explicînd probabil *hipotonia* lichidului amniotic în a doua jumătate a gestaţiei.

În sarcina la termen, fătul uman înghite cantităţi ceva mai mici de lichid amniotic hipotonic (250—260 m Osm/kg apă), dar elimină în cavitatea amniosului cantităţi semnificativ mari de urină pronunţat hipotonică (80—140

m Osm/kg apă). Este clar deci că trebuie să existe și *surse adiționale* de formare a lichidului amniotic. *Amniosul plăcii coriale*, cu *chorion frondosum*, care participă la formarea părții fetale a placentei, devine în trimestrul 3 o cale principală de acumulare a *apei intrauterine totale*, în timpul gestației, care crește cu

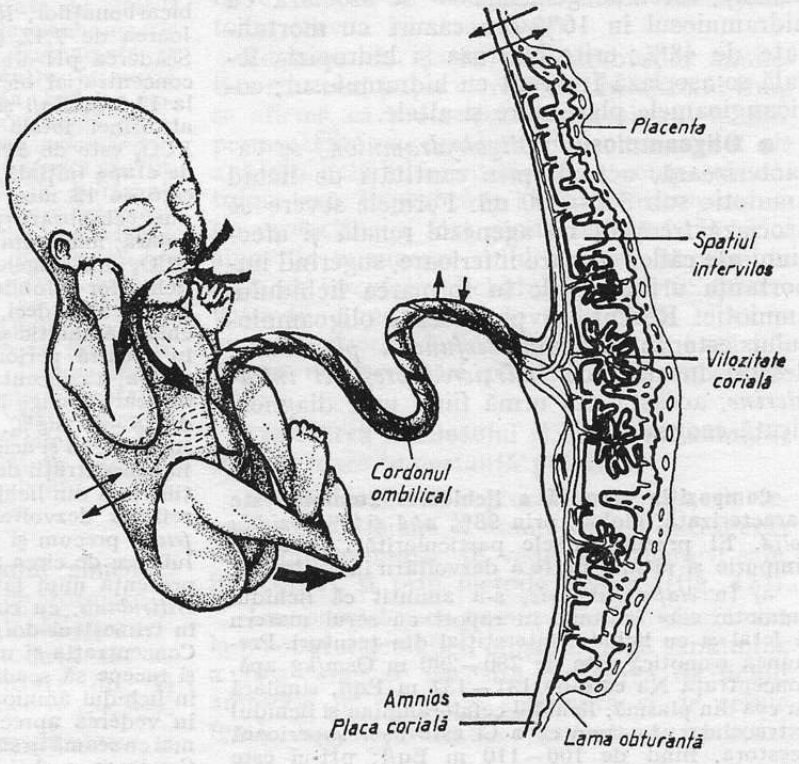


Fig. 126. — Formarea și circulația lichidului amniotic.

circa 30—40 ml/zi. În cele 9 luni de dezvoltare intrauterină se acumulează în uter, circa 4000 ml apă. Din ea, 2800 ml se află în corpul fetal, 400 ml sau ceva mai mult în lichidul amniotic și circa 400 ml în placentă. Această cantitate de apă nu poate fi produsă numai pe cale metabolică, ci și prin transfer între compartimente sau chiar surse extrauterine. *Corionul neted* și *cordonul ombilical*, la nivelul cărora mecanismul este, probabil, de transudare, contribuie la producerea unor cantități mai mici de lichid amniotic în sarcina la termen.

Volumul lichidului amniotic prezintă *variații* mai mari decît compoziția sa chimică. Pînă în săptămîna a 8-a cantitatea de lichid este de 5—10 ml, după care volumul crește treptat. În săptămînile 34—38, cantitatea de lichid este maximă și depășește 1 000 ml, iar în săptămîna 43, Elliot, găsește 244 ml. La *termen*, variațiile volumului sînt mult mai mari, putînd oscila în condiții normale între 400 și 1 200 ml.

Variații patologice. De mare importanță clinică sînt *variațiile patologice* ale volumului, reprezentate de: hidramnios și oligoamnios.

● **Hidramniosul** *(Hydramnion)* se caracterizează prin prezența unor cantități de lichid de peste 2000 ml. El poate fi *idiopatic* — cu risc mai scăzut pentru făt, sau *asociat* cu alte anomalii. Se întîlnește cu o frecvență de 0,26 —0,70%. *Riscul perinatal* pentru făt este evaluat la 30%. Cauzele hidramniosului pot fi: materne sau fetale. Dintre *cauzele materne*, frecvent este *diabetul matern*, mai des întîlnit în cazurile în care se administrează, insulina. *Cauzele fetale* sînt numeroase. Unele dintre ele împiedică înghițirea și pătrunderea lichidului amniotic în tubul digestiv sau căile respiratorii sau este perturbată eliminarea urinii fetale. La acestea se adaugă o serie de alte anomalii și malformații congenitale. Acestea sînt: formațiuni tumorale digestive sau ale căilor respirtorii; fistulele esofago-traheale; hernia

diafragmatică; rinichiul polichistic și hipospadiasul; anencefalia — cauza cea mai comună și majoră ca gravitate; hidrocefalia; malformațiile congenitale cardiace și coarctația de aortă; insuficiența cardiacă fetală și toate afecțiunile caracterizate prin creșterea presiunii venoase a fătului; sindromul Down (mongolismul); sarcinile gemelare — se asociază cu hidramniosul în 16% din cazuri cu mortalitate de 48%; eritroblastoza și hidropizia fetală se asociază frecvent cu hidramniosul; corioangioamele placentare și altele.

● **Oligoamniosul** *(Oligohydramnion)* se caracterizează, actual, prin cantități de lichid amniotic sub 300—400 ml. Formele severe se asociază frecvent cu agenezie renală și afecțiuni ale căilor urinare inferioare, sugerînd importanța urinei fetale în formarea lichidului amniotic. Recent, în producerea oligoamniosului este incriminată *disfuncția placentară*, deseori însoțită de *întîrzierea creșterii intrauterine*, aceasta din urmă fiind ușor diagnosticată ecografic.

Compoziția chimică a lichidului amniotic este caracterizată, global, prin 98% *apă* și 2% *reziduu solid*. El prezintă unele particularități în etapa timpurie și ultima parte a dezvoltării intrauterine.

a) În *etapa timpurie*, s-a amintit că lichidul amniotic este izotonic în raport cu serul matern și fetal și cu lichidul interstițial din țesuturi. Presiunea osmotică este de 280—290 m Osm/kg apă, concentrația Na este de 131—137 m Eq/l, similară cu cea din plasmă, lichidul cefalorahidian și lichidul extracelular, în timp ce a Cl este ușor superioară acestora, fiind de 106—110 m Eq/l; pH-ul este de 7,22 în această perioadă, iar concentrația bicarbonaților de 16,6 m Eq/l, ambele valori fiind semnificativ inferioare celor din plasmă. Concentrația proteinelor, de 0,6—0,8 g/100 ml, este și ea inferioară proteinelor plasmatice. Presiunea parțială a CO_2 în lichidul amniotic (PCO_2), pînă la mijlocul gestației, este de 40 mm Hg, asemănătoare cu cea a lichidului extracelular. Glucoza este în medie de 25—40% și fructoza de 3—4%. Creatinina și ureea prezintă, în primul trimestru de gestație, valori asemănătoare cu cele plasmatice, dar se modifică ulterior. Proteinele din lichidul amniotic sînt legate de *enzime, hormoni, substanțe minerale* și *pigmenți*, alți componenți ai lichidului amniotic.

Dintre proteine, *alfa-fetoproteina*, sintetizată în sacul vitelin, ficat și placentă, este considerată un component specific fătului. Ea se determină în plasma sîngelui matern, prin metode radioimunologice, avînd valori de: 18—119 mg/ml în primul trimestru al gestației; 96—300 mg/ml în trimestru doi și 103—550 mg/ml în trimestrul trei. O concentrație sub 186 mg/ml corespunde, de exemplu, unei sarcini de 37 săptămîni sau mai mult. Concentrația ei crește în procesele de izoimunizare și diabet și scade în sarcina molară și în special în malformațiile sistemului nervos central. Deoarece metodele de dozare sînt diferite nu s-a putut realiza o standardizare a valorilor alfa-fetoproteinei.

b) În *ultima parte a gestației* lichidul amniotic devine hipotonic față de plasma fetală și maternă, presiunea sa osmotică fiind de 250—260 m Osm/kg apă. Scade în această fază concentrația Na, Cl și bicarbonaților, iar pH-ul devine mai acid, cu valoarea de 7,12 (față de 7,22 din etapa inițială). Scăderea pH-ului este determinată de descreșterea concentrației bicarbonaților ale căror valori ajung la 14,8 m Eq/l și traduce totodată aportul crescut al urinei fetale la formarea lichidului amniotic. PCO_2 este de 51 mm Hg, marcînd o creștere față de etapa inițială, iar presiunea parțială a O_2 (PO_2) este de 12 mm Hg. Creșterea PCO este atribuită unei echilibrări rapide cu *lipidele* de greutate moleculară mică din lichidul amniotic precum și cu PCO_2 din sîngele venos fetal și matern. Creșterea lichidelor solubile și a difuzibilității gazelor (PCO_2) marchează, deci, tendința de echilibrare între lichidul amniotic și sîngele fetal. O altă caracteristică în această perioadă este creșterea, din săptămîna a 30-a, a concentrației *creatininei* în lichidul amniotic, care ajunge la 2—4 mg% și a ureei, cu valori de 25—40 mg%, ele reflectînd activitatea rinichiului fetal, ca și acidul uric, care, la termen, se găsește în concentrații de 4,5 mg% și mai mult. Concentrațiile sale din lichidul amniotic, ca și ale creatininei, reflectă dezvoltarea și creșterea *masei musculare fetale*, precum și *maturizarea renală*. Valorile acidului uric de circa 8 mg% traduc în 76% din cazuri prezența unui făt mai în vîrstă de 38 săptămîni. *Bilirubina*, cu concentrație scăzută, de 0,4 mg%, în trimestrul doi, scade către termen la 0,1 mg%. Concentrația ei maximă este în săptămînile 22—30 și începe să scadă în săptămîna a 36-a. Bilirubina în lichidul amniotic se determină spectrofotometric în vederea aprecierii evoluției fătului în uter, dar mai cu seamă în stările de *izoimunizare* feto-maternă. Creșterea curbei densității optice (peste 450) traduce *gradul de afectare a fătului: moderat grav* sau *foarte grav*. De asemenea, ea crește în malformații ale sistemului nervos și ale aparatului digestiv.

De mare importanță este și determinarea concentrației *lecitinelor* și *sfingomielinelor* în lichidul amniotic și a *raportului* lecitine/sfingomieline. Ele furnizează date asupra *maturității pulmonare fetale*. Se știe că celulele alveolare fetale secretă „surfactantul" compus din fosfolipide, respectiv lecitine și sfingomieline. El are rolul de a scădea tensiunea superficială în plămîn în timpul expirației și de a permite jocul ventilator, la acest nivel. Absența surfactantului antrenează *colapsul alveolar* la fiecare expirație. Începînd din săptămîna a 35-a se constată o *creștere bruscă* a *lecitinelor* în lichidul amniotic, în timp ce *sfingomielinele* rămîn *staționare*. Raportul dintre ele crește pînă la termen. Un raport L/S = 2, reflectă o bună maturitate pulmonară și vîrsta fătului de peste 34 săptămîni. Raportul L/S = 0,5 traduce un *risc foarte mare*, deoarece la 3/4 din nou-născuți se instalează *sindromul membranelor hialine* — cu perturbări grave ale respira-

ției. La valorile raportului cuprinse între 0,5 și 2, riscul este cu atît mai mic cu cît se apropie de 2.

Elementele celulare sînt un alt component al lichidului amniotic. Celulele au originea în epiteliul amniotic și de la făt. Înainte de săptămîna a 30-a, ele provin din mucoasele fetale ca: mucoasa cavității bucale, a căilor respiratorii, mucoasa vezicală și vaginală (P. Kamina, 1977). După săptămîna a 30-a, cele mai multe sînt reprezentate de *celulele descuamate* ale ectodermului fetal. Ele cresc numeric și progresiv se alterează. Celulele descuamate și agregate de celule prin grăsimile neutre, formează așa-numitul *„lanugo"* de pe suprafața corpului embrionar și din lichidul amniotic în care circulă. Celulele din lichidul amniotic se studiază *microscopic*, prin coloratia cu albastru de Nil. Cele *sferice* provin, probabil, din epiteliul amniotic; altele *poligonale* sînt de origine fetală; a treia categorie o formează *celulele anucleate*, cu originea în glandele sebacee fetale. Prin reacția de culoare se disting *celulele colorate în albastru* și *celulele galben-orange*, acestea din urmă fiind celule epidermice agregate prin picături de *grăsimi neutre*, colorate în galben-orange. Numărul lor crește progresiv cu vîrsta fătului în ultimele 10 săptămîni de gestație. De regulă, se numără cîte 500 celule și se stabilește procentajul. În funcție de acesta se apreciază vîrsta sarcinei. La vîrsta fătului de peste 36 săptămîni, celulele orange sînt, la 2/3 din cazuri, de 20% în medie și, în 10% din cazuri, procentul este sub 6%. Există însă numeroase rezultate fals-negative.

Circulația și schimburile lichidului amniotic. Odată cu prezentarea modului de formare a lichidului amniotic, s-au analizat căile principale și adiționale care sînt totodată *căi de circulație* și *schimburi*, reprezentate de: 1) amnioblastele epiteliului amniotic; 2) ectodermul fetal; 3) calea digestivă, respiratorie și urinară; 4) amniosul plăcii coriale și *chorion frondosum;* 5) *chorion laeve* și 6) cordonul ombilical (fig. 126);

Între *lichidul amniotic* și *compartimentele* fetal și matern schimburile sînt dinamice și foarte rapide. Apa lichidului amniotic se schimbă, de exemplu, în circa 3 ore. Există, de asemenea, transfer și de alte substanțe între compartimente, în special al celor cu greutate moleculară mică. S-a stabilit că din compartimentul matern trec în lichidul amniotic *substanțele hidrosolubile cu greutatea moleculară de* 300—600 *daltoni.* Așa se explică apariția în lichidul amniotic a: *tetraciclinei, sulfonamidelor, kanamicinei* și *gentamicinei,* după ce în prealabil au străbătut placenta și au ajuns în circulația fetală. S-a amintit că gazele inerte, ca oxidul nitros, trec în lichidul amniotic prin *difuziune capilară* ectodermală, grație *liposolubilității* lor. În afară de calea urinară, se presupune că există și rămîn de explicat în viitor, *alte căi* de transfer de substanțe în lichidul amniotic, aparent rapide. În trimestrul trei s-a arătat că lichidul amniotic nu crește mai mult de 5—10 ml/zi și scade către termen, dar schimburile de substanțe rămîn constante, între amnios și compartimentele înconjurătoare (Seeda Elmore, 1982).

Reglarea circulației și schimburilor amniotice sînt mai puțin clarificate. În ultimul timp se afirmă că *prolactina* poate altera, la om, permeabilitatea amniosului în transferul de apă din lichidul amniotic către compartimentul matern. Faptul că în hidramnios concentrația prolactinei a fost găsită redusă în lichidul amniotic a sugerat rolul acestui hormon în *reglarea circulației* lichidului amniotic. Observația fiind recentă și dovezile că în hidramnios schimburile de lichid amniotic sînt scăzute impun noi cercetări privind mecanismele de reglare.

Explorarea amniosului și lichidului amniotic sînt de mare importanță practică.

● **Amniocenteza** reprezintă *puncția*, de regulă suprapubiană, a amniosului și extragerea de lichid amniotic, în vederea explorării sale, în scopuri și prin metode diverse (fig. 127).

Amniocenteza este precoce, dacă se efectuează la începutul gestației, obișnuit după săptămîna a 16-a, cînd se necesită obținerea de lichid amniotic în cantitate suficientă și de celule fetale. Ea este indicată: 1) la femei cu avorturi

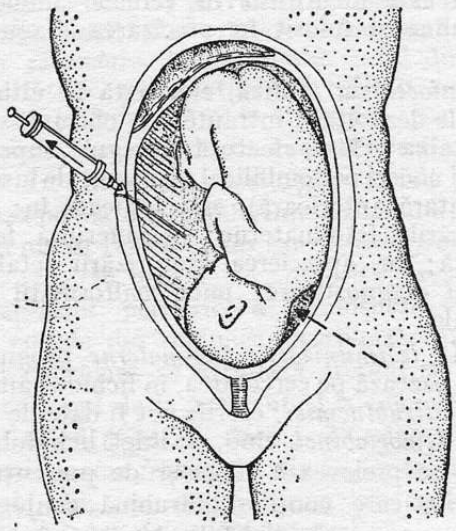


Fig. 127. — Amniocenteza (Schumacher).

repetate; la gestante după 40 ani; la mame cu copii care prezintă afecțiuni genetice (cromozomiale sau metabolice) ori soți cu cariotip anormal cu: afecțiuni ereditare recesive, translocații reciproce, trisomia 21 la mamă, distrofii musculare, anomalii ale cromozomului X, ca hemofilia A, encefalopatia prin deficit de hipoxantin-guanin fosforibozil-transferaza (Lesch-Nyhan), deficit de ceramid-trihexozid-galactozidază (boala Fabry); 2) *boli metabolice*, cum sînt: mucopolizaharidozele — cu acumulare intracelulară de mucopolizaharide; tulburări ale metabolismului glucidic; galactozemie, glicogenoze și deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază; tulburări ale metabolismului lipidic; deficitul de fosfatază acidă, lizozomală, mucoviscidozele și sindromul adreno-genital; *anomalii* și *malformații ale sistemului nervos central*, mai ales prin determinarea alfa-fetoproteinei amniotice, în toate aceste afecțiuni, cu precizări valoroase în: spina bifida, hidrocefalie, microcefalie, anencefalie etc.

De menționat că în vederea acestor explorări, deseori se recurge la *culturile de celule amniotice*. De asemenea, pe celulele obținute prin amniocenteză, se realizează *determinarea cromozomială a sexului* fătului. Prin tehnici specifice de colorare se cercetează microscopic prezența sau absența, în celulele amniotice, a cromatinei sexuale (corpusculul Barr); prezența acesteia indică un făt de sex feminin. În bolile genetice dependente de cromozomul Y cum sînt hemofilia și distrofia musculară, acesta este identificat în celulele amniotice masculine și folosit în precizarea diagnosticului.

Amniocenteza tardivă, efectuată în ultimele luni ale dezvoltării intrauterine, obișnuit după săptămîna a 34-a, efectută de regulă suprapubian și uneori periombilical (în cazuri de inserție placentară anterioară), este indicată în: izoimunizările feto-materne; în suferința fetală cronică; în aprecierea maturizării fetale și pentru diagnosticarea unor malformații congenitale.

a) În *izoimunizările feto-materne*, prognosticul se bazează pe cercetarea, în lichidul amniotic, a *bilirubinemiei;* erorile pot fi date de prezența *hemoglobinei*, cînd, pe lîngă lichidul amniotic se prelevează sînge și de prezența de *meconiu*, care conține bilirubină conjugată; creșterea concentrației bilirubinei s-a mai observat pe lîngă izoimunizări, în cursul malformațiilor sistemului nervos și ale aparatului digestiv.

b) *Suferința fetală cronică* se traduce prin punerea în evidență, în lichidul amniotic a *meconiului*, expulzat din intestin prin: hiperperistaltism intestinal, reflexe vagale sau hipoxia musculaturii intestinale. Prezența meconiului în lichidul amniotic are o importanță semnificativă patologică, deoarece traduce *moartea fătului în uter*, peste 0,2%, cînd: lichidul este clar și 4% cînd este tulbure. Tot în precizarea suferinței fetale cronice, se determină, auxiliar, în lichidul amniotic, concentrația estriolului și LDH (lactic dehidrogenaza). În suferința fetală, LDH prezintă valori crescute.

c) Aprecierea *maturizării fătului* în uter, se cercetează prin: citologia lichidului amniotic evaluînd celulele orange; prin determinarea creatininemiei, acidului uric și determinarea raportului lecitine/sfingomieline.

d) În *diagnosticarea malformațiilor congenitale* în lichidul amniotic se cercetează: concentrația bilirubinei, alfa-fetoproteinei și a pregnanetriolului; acesta din urmă crește în hiperplaziile congenitale ale glandei suprarenale a fătului, prin deficit de 21-beta-hidroxilază.

Amniocenteza în scop terapeutic este folosită în *transfuziile fetale în uter*, apelîndu-se pentru aceasta și la ecotomografie pentru o mai bună vizualizare a acului de puncție și a abdomenului fătului. Transfuzia fetală intrauterină se practică în eritroblastoza fetală. Ea constă în injectarea de sînge, prin acul de puncție, în *cavitatea peritoneală* a fătului timp de 5—6 zile. Celulele sanguine din cavitatea peritoneală pătrund în circulația sanguină fetală, în cea mai mare parte pe calea limfaticelor diafragmei. Astăzi aceste transfuzii se practică mai rar. Ele au fost înlocuite cu tratamentul mamelor Rh-negative și feți Rh-pozitivi, cu *imunoglobuline anti Rh*. De asemenea, prin amniocenteză: se extrage lichid amniotic din *hidramnios* pentru ameliorare dispneei materne; se administrează intraamniotic acizi aminați în hipotrofiile fetale; se declanșează *expulzia feților morți în uter* prin injectare de ser hipertonic sau se declanșează avortul terapeutic tradiv prin introducerea în amnios de prostaglandine (PGF_2) sau obișnuit, ser clorurat hipertonic — toate cu precauțiile de rigoare.

● **Amnioscopia** este o metodă endoscopică introdusă în 1961 de Saling, care, prin colul uterin, cu ajutorul *amnioscopului*, oferă posibilitatea cercetării prin membranele fetale a aspectului lichidului amniotic. Ea se efectuează după săptămîna a 36-a de gestație, cînd, repetată în 2 zile, cercetează *emisia meconiului* în lichidul amniotic, în cazurile de suferință fetală cronică. De asemenea, este indicată în depășirea termenului de naștere, în travaliile false din apropierea termenului teoretic și în sindroamele renale, mai frecvent începînd din săptămîna a 36-a , iar în formele grave din săptămîna a 34-a. În mod auxiliar, amnioscopia este utilizată în: incompatibilitatea sanguină fetomaternă; în diagnosticul fisurațiilor membranelor fetale aproape de termen; ruptura artificială a membranelor — la vedere — în scopul evitării procidențelor; în diabet și pentru prelevarea de sînge fetal necesar determinării pH-ului.

● **Fetoscopia** este o metodă asemănătoare cu amnioscopia, deosebindu-se de aceasta prin aceea că în fetoscopie se pătrunde în cavitatea amniotică (fig. 128). Ea se realizează cu fetoscopul, instrument special, care folosește sistemul de iluminare fibrooptică, introdus cu un trocar în cavitatea amniotică, străbătînd peretele abdominal și uterin. Metoda prezintă risc mai mare decît amniocenteza datorită eventualelor infecții sau declanșării avortului. Ea are avantajul însă că, pe lîngă examinarea corpului fetal și a părților sale și diagnosticarea eventualelor malformații congenitale, permite totodată *prelevarea de material bioptic* de tegument sau *prize de sînge* fetal. De asemenea, ea poate deveni și o *metodă terapeutică*. Timpul optim de realizare este săptămîna a 18-a, cînd amniosul este suficient de mare, permițînd introducerea trocarului, și de asemenea, manevrarea fătului în cursul examinării.

● *Amniografia și fetografia* sînt *metode radiologice* care folosesc *substanțe de contrast* introduse în cavitatea amniotică. Se folosesc la femei la care s-au detectat în lichidul amniotic concentrații mari de alfa-fetoproteină. Ele prezintă avantajul că, prin înghițirea lichidului amniotic conținînd substanța de contrast, permit examinarea tubului digestiv. Prin aceste metode se evidențiază malformații congenitale ale sistemului nervos și tubului digestiv, cum sînt: atrezia esofagiană, atrezia duodenală,

Fig. 128. — Fetoscopia (din Science et vie, 1988)

omfalocelul. Treptat însă, aceste două metode cedează locul *ultrasonografiei* lipsită de riscul iradierii cu raze X.

3.2.8.4. Corionul
(Chorion)

Corionul este anexa fetală alcătuită din trofoblast și mezenchimul extraembrionar somatic. Stratul mezenchimal al corionului s-a arătat că ia naștere din mezoblastul extraembrionar, odată cu formarea cavității corionice sau celomul extraembrionar în stadiul de blastocist trilaminar. Ca origine acest strat provine din citotrofoblast.

Corionul ia parte la formarea vilozităților coriale. Odată cu pătrunderea mezenchimului în axul vilozităților primare se formează *vilozitățile secundare*. Mezenchimul corial din axul vilozităților, prospectiv, are calități *angioformatoare* și de îndată ce în vilozități apar vasele sanguine, acestea devin *vilozități terțiare* (fig. 86). La început vilozitățile coriale se formează pe toată circumferința corionului, acesta fiind numit *corion vilos* sau *chorion frondosum* (fig. 125). În luna a 3-a, datorită, creșterii și expansiunii periferice a amniosului vilozitățile coriale din regiunea corespunzătoare deciduei capsulare se atrofiază treptat și dispar, iar corionul de la acest nivel ia numele de *corion neted (Chorion laeve)*. Rămîne vilozitar numai *chorion frondosum* din regiunea deciduei bazale, din care se va forma partea fetală a placentei definitive (vide infra).

S-a arătat că prin acumularea de lichid și expansiunea amniosului, dispare celomul extraembrionar (cavitatea corionică). Urmarea acestui fenomen este fuziunea peretelui amniosului cu corionul neted *(laeve)*, formînd împreună, sub decidua capsulară, în săptămîna a 6-a, *membrana corială definitivă* sau *corioamniosul (Chorioamnion)*. În final expansiunea amniosului împinge tot mai periferic corioamniosul și decidua capsulară care-l învelește, determinînd o altă fuziune: cea dintre decidua capsulară și decidua parietală, printre care cavicavitatea uterină dispare la nivelul corpului uterului, fiind ocupată în întregime de făt, amnios și membranele fetale astfel formate (fig. 125).

3.2.8.5. Decidua

(Decidua)

Endometrul sau mucoasa uterină de sarcină poartă numele de *deciduă*. Denumirea vine de la cuvîntul latinesc *„deciduus"* — „care cade", justificat de eliminarea sa prin menstră sau la naștere. În clinică este mult folosit și termenul de *caducă*.

S-a arătat că modificările de la nivelul endometrului în vederea sarcinii încep încă în perioada *pregravidică*, respectiv, la sfîrșitul fazei foliculare a ciclului menstrual (vezi, pag. 124). În acest stadiu, care *precede ovulația*, endometrul se caracterizează prin aceea că, la nivelul său sînt bine individualizate cele trei straturi: *compact*, *spongios* și *bazal* (fig. 66 A). Stratul compact, de la suprafață, format din epiteliul endometrial și o lamă subțire de țesut conjunctiv subjacent, împreună cu stratul corespunzător părții secretorii a glandelor endometriale, de aspect spongios, reprezintă *stratul funcțional* al endometrului. El se elimină în timpul menstrelor. Stratul bazal, cel mai profund, cuprinde fundul glandelor, țesut conjunctiv și vase, care nu se elimină la menstră, constituie *stratul regenerator*. În faza progesteronică a ciclului menstrual (secretorie sau postovulatorie), modificările endometrului devin mult mai intense. Pentru o înțelegere mai bună a acestora, precum și a *reacției endometrului* din timpul implantației, Bartelmez și ulterior Strauss (1964) au amănunțit stratificarea endometrului descriind 4 straturi.

Stratul I cuprinde epiteliul endometrului și lama subțire de țesut conjunctiv de sub el. În etapa pregestațională, sub influența progesteronei, acest strat devine mai lax.

Stratul II include regiunea de vărsare a glandelor și stroma dispusă în benzi largi între glande. În perioada pregravidică, fibroblaștii țesutului conjunctiv al stromei acestui strat se transformă în *celule deciduale*.

Stratul III cuprinde partea secretorie, activă a glandelor. În faza progesteronică, glandele au formă neregulată, sînt mai mari, deseori ramificate, dînd *aspectul spongios*, endometrului. Țesutul conjunctiv al stromei dintre glande este comprimat. Straturile II și III sînt și ele funcționale, eliminîndu-se prin menstre. În timpul fazei foliculare a ciclului menstrual, glandele proliferează sub influența hormonilor estrogeni. De asemenea, ele încep să secrete, spre sfîrșitul acestei faze, *glicogen* și *mucus*, o secreție subțire, despre care se afirmă că, în timpul ovulației, intervine în activitatea spermiilor în uter (capacitația uterină a spermiilor). În faza progesteronică secreția glandelor este expulzată și depozitată în lumenul glandular. Ea este mai *vîscoasă* și conține, pe lîngă *glicogen* și *mucină*, lipoizi — materialul nutritiv pentru ou în primele etape de dezvoltare.

Stratul IV al endometrului, conținînd fundul glandelor și țesut conjunctiv, este adiacent miometrului și corespunde stratului bazal, clasic. Proliferarea celulelor fundice, sub influența estrogenilor, contribuie la refacerea endometrului funcțional după menstră (faza foliculară).

Dacă fecundația nu s-a produs, stratul funcțional se elimină prin menstră, ca urmare a scăderii secreției de progesteronă de către corpul galben (fig. 66 B). În asemenea situație mucoasa uterină poartă numele de *deciduă de menstruație (Decidua menstruationis)*.

În cazul în care s-a realizat *fecundația*, modificările endometrului se continuă și devin intensive. Ele poartă numele de *modificări de preimplantație*, și se produc sub influența secreției crescute de progesteronă, a *corpului galben de sarcină*, secreție care impregnează endometrul cu luteină. Mucoasa uterină ia acum numele de *deciduă de sarcină (Decidua graviditatis)* sau, simplu, *deciduă*. De menționat că, alături de transformările din deciduă, tot sub influența hormonală au loc modificări în întreg tractul genital feminin, glanda ma-

mară și, de asemenea, influențe asupra întregului organism, caracteristice *stării de gestație.*

Modificările deciduale de preimplantație (Phasis preimplantationalis) sînt procese intensive și cu anumite particularități. Ele continuă neîntrerupt pe cele din *faza progesteronică* în care endometrul a ajuns la 6—7 mm grosime, este edematos, cu glande lungi și spiralate și bogat vascularizat (fig. 66 B). Epiteliul glandular, inițial columnar, devine cubic și înmagazinează substanțe nutritive pe care le expulzează în lumen. Stratul bazal este lipsit de edem și nu se hipertrofiază. Arterele endometrului, ramuri centripetale din arterele arcuate ale miometrului, cresc mult în lungime și în endometru se spiralează, luînd numele de *artere spiralate.* Ele străbat spațiile dintre glande, dau ramuri în stratul bazal și formează plexurile capilare dense: *subepitelial* și *periglandulare.* Arterele spiralate au tunica medie groasă, bogată în fibre elastice și sînt sensibile la *hormonii ovarieni.* Capilarele se dilată mult, fiind numite în mod greșit „lacuri venoase". Venele au dispoziție paralelă cu glandele. Pe *criterii vasculare* se afirmă că endometrul are o subîmpărțire *lobulară,* axată pe arterele spiralate, care prezintă reacții proprii, dovedite de transplantările experimentale de endometru, în camera anterioară a globului ocular. Reacțiile arterelor spiralate nu depind de alte artere, ci sînt independente. Modificările vasculare ale endometrului decidual cuprind în 3—4 zile de la fecundație întreaga suprafață a deciduei. Se crede că ele sînt mai pronunțate la nivelul *peretelui posterior* al uterului, care ar fi o regiune prezumtivă, mai favorabilă *implantării* blastocistului.

De remarcat că, în faza de preimplantație, în endometrul decidual crește numărul *leucocitelor* și al *mononuclearelor mari,* macrofage sau celule ale *sistemului monocitar macrofagic.* De asemenea, în endometru sînt bine reprezentate *sistemele enzimatice:* oxidaze, dehidrogenaze, hidrolaze și altele.

Celulele deciduale. Modificările deciduale mai sus descrise, sînt însoțite în acest stadiu de o serie de transformări ale *celulelor stromei conjunctive* a endometrului. Fibroblastele și probabil alte tipuri de celule iau forma *poligonală* sau *epiteloidă,* mărindu-și volumul prin acumularea, în citoplasmă, de *glicogen* și *lipoizi.* După aspectul lor morfologic, celulele mari, poligonale sau epiteloide, cu citoplasma încărcată cu granule de glicogen și lipoizi, au fost numite *celule deciduale (Cellulae deciduales).* Transformările celulelor stromale, spre a deveni celule deciduale, împreună cu modificările endometrului, descrise mai sus, poartă numele de *reacția deciduală a endometrului.* În această transformare se străbat anumite stadii și totodată celulele deciduale prezintă stadii diferite de activitate sau stadii funcționale. Cînd prin *deplin diferențiate,* în citoplasma lor, pe lîngă granulele de glicogen și lipoizi, se află numeroase *mitocondrii* și vacuole care traduc activitatea metabolică intensă. Ele sînt situate, în cea mai mare parte, în *stratul compact* al endometrului, uneori dispuse în grupuri în septurile conjunctive dintre glande, dînd aspectul de *mozaic* acestui strat. Sînt mult mai reduse la număr în stratul spongios deoarece la acest nivel sînt foarte dezvoltate glandele, cu ramificații și convolute, iar septurile conjunctive interglandulare sînt subțiri — prin comprimare. După implantația blastocistului, celulele deciduale, ca și întreg endometrul, se modifică în continuare.

În rîndul vertebratelor aceste celule prezintă o mare variabilitate. La unele lipsesc, cum sînt copitatele, iar la rozătoare și insectivore au forme foarte diferite. La șobolan, iepurele de casă și maimuță, experimental, s-au obținut celule deciduale prin tratament hormonal sau simple iritații mecanice ale endometrului (nespecifice), în faza pregravidică, structuri numite *deciduoame.* Ele se aseamănă cu cele din reacția decidulă normală. Ulterior, deciduoamele sînt respinse (eliminate). De asemenea, s-au obținut deciduoame la șobolanul alb, prin introducerea în endometru a unor bile de sticlă sau parafină, de mărimea unui blastocist. Toate acestea reprezintă o categorie specială de reacții, numită *reacția decidulă în absența blastocistului,* în uter. La iepurele de casă celulele deciduale normale apar în a 9-a zi, cînd oul este implantat, locul de formare fiind la început perivascular. Mai tîrziu puțin, prin diferențiere continuă, se formează celulele deciduale cu cîte *3—4 nuclei,* care străbat peretele vaselor uterine materne. Celulele de forme asemănătoare se formează și în țesutul conjunctiv din miometru. Ele sînt de talie mare și au fost numite *glande miometriale.*

Diferențierea celulelor deciduale din celulele de origine mezenchimală este bine stabilită. Diferențierea stă sub influența straturilor peretelui uterin. S-a arătat că unele prezintă un singur nucleu și sînt mai mici, față de altele, mari și multinucleate.

Despre *funcțiile celulelor deciduale* nu se cunosc multe date precise. Una principală este *funcția nutritivă*, caracterizată prin acumularea în citoplasmă a materialului de rezervă, reprezentat de glicogen și lipoizi — folositor nutriției blastocistului implantat. Se susține că și celulele *endometriale hipertrofiate* ale arterelor deciduale ar fi echipate pentru nutriția blastocistului, în timp ce așa-numitelor glande miometriale li se atribuie funcții *endocrine*. O ipoteză mai recentă afirmă că celulele deciduale au și rolul de *apărare și reacție* la pătrunderea trofoblastului în faza de implantație, premergătoare formării placentei. În acest domeniu sînt necesare însă noi cercetări.

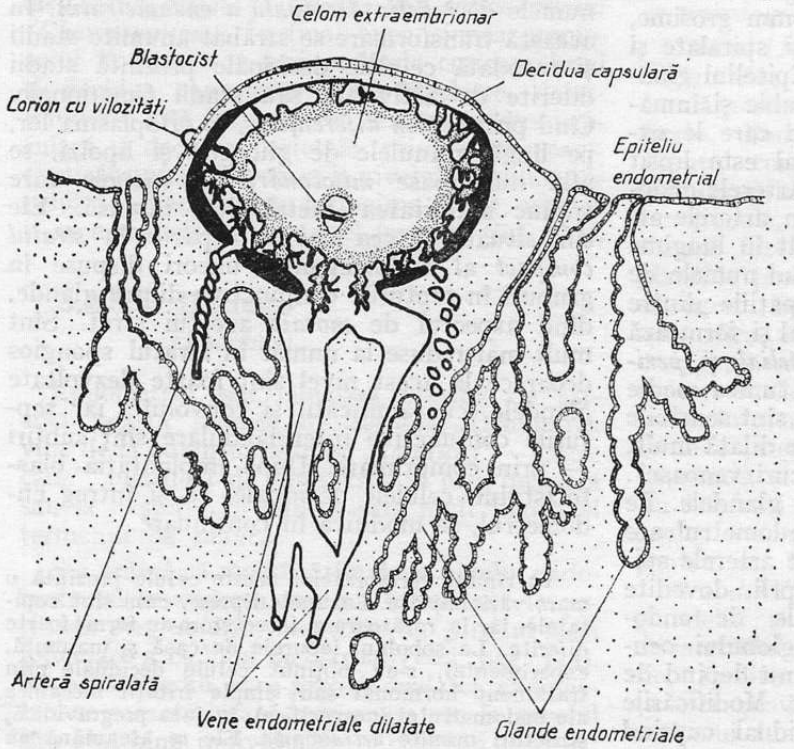


Fig. 129. — Ou uman în săptămîna a 4-a implantat în endometru. În deciduă se observă modificările vasculare și glandulare (după Ortmann).

Decidua și implantația blastocistului. S-a arătat că în endometru s-au pregătit toate condițiile pentru implantație (fig. 129). În special s-au acumulat cantități mari de material nutritiv, necesar dezvoltării blastocistului. La om și alte vivipare, *tipul de hrană* în primele faze este histiotrof. Încorporarea substanțelor nutritive devine activă după dispariția zonei pellucida, probabil sub influența pH-ului secreției uterine. În zilele 4—6, cînd blastocistul este *liber* în cavitatea uterină, el preia substanțele nutritive din secrețiile glandelor endometriale — care formează așa-numitul „lapte uterin". Acesta reprezintă *tipul histiogen* de hrană, obținut din secrețiile glandulare. Imediat după implantație, el devine *histiolitic*, deoarece rezultă din distrugerile celulare realizate de către trofoblast și din extravazatele sanguine. *Tipul hemotrof* se instalează odată cu formarea placentei.

Tipul de implantație diferă la diversele specii. La *om* implantația interstițială începe în ziua a 6-a de la fecundație. Există însă unele mamifere care prezintă, normal, o *întîrziere a implantației*. De exemplu, la căprioară, împerecherea și *fecundația* are loc în iulie-august, iar *implantația* în decembrie. La *viezure*, fecundația se produce în plină vară, iar blastocistul rămîne liber în uter pînă în ianuarie, cînd se implantează și continuă să se dezvolte. Interesante sînt fenomenele la *hermeline*, la care, dacă fecundația are loc la sfîrșitul iernii, implantația se realizează la scurt timp, iar gestația are o durată de 2 luni; dacă fecundația se produce vara, gestația durează

8—9 luni, din care 6—7 reprezintă o *pauză de dezvoltare*. Aceste fenomene țin de *bioritmurile sexuale* de reproducere, condiționate neuroendocrin.

Pătrunderea blastocistului în deciduă se realizează mai întîi prin *adeziunea* acestuia la endometru, urmată de *acțiunea litică a trofoblastului*. Aceasta declanșează așa-numita *reacție deciduală de implantație*, care, ulterior, începe treptat să scadă. Prezența endometrului *receptiv* și a trofoblastului cu proprietăți *invazive*, explică, într-o mare măsură, *mecanismul implantației* interstițiale a blastocistului.

Topografia deciduei. Decidua de sarcină, transformată în sensul celor descrise mai sus, prezintă trei regiuni distincte: bazală, capsulară și parietală (fig. 130). *Decidua bazală (Decidua basalis)* corespunde locului în care s-a realizat implantația și participă la formarea părții materne a placentei. *Decidua capsulară (Decidua capsularis)* este partea care învelește la suprafață — spre cavitatea uterină —, produsul de concepție și anexele sale. *Decidua parietală (Decidua parietalis)* îmbracă restul pereților cavității uterine. Creșterea embrionului și fătului, precum și acumularea de li-

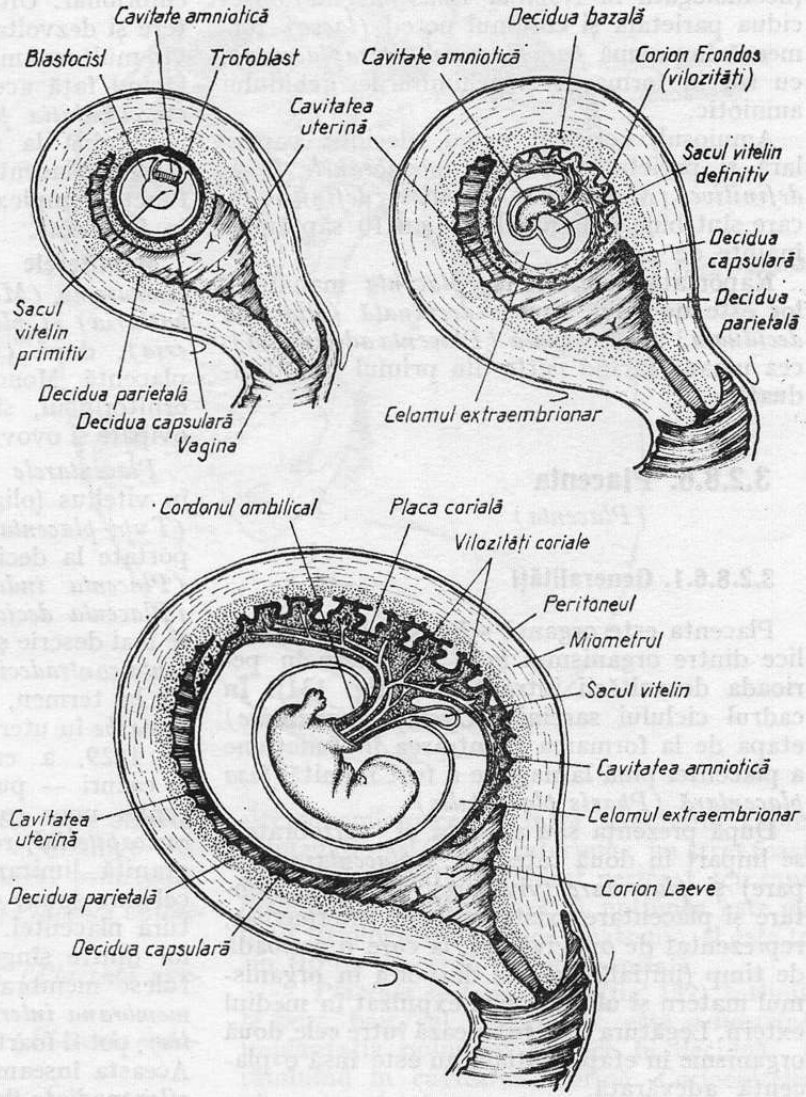


Fig. 130. — Evoluția progresivă a embrionului și fătului în uter, a membranelor fetale și relația lor cu cavitatea uterină.

chid amniotic în cantități tot mai mari, determină *fuziunea* dintre decidua capsulară și cea parietală, produsul de concepție ocupînd întreaga cavitate uterină (fig. 130). Zona de trecere dintre cele 3 părți: bazală, capsulară și parietală, a fost numită *decidua marginală* (neomologată în *Nomina Embryologica*). Decidua parietală și corionul neted *(laeve)* formează împreună *paraplacenta (Paraplacenta)*, cu rol în formarea și schimburile lichidului amniotic.

Amniosul, corionul neted, decidua capsulară și parietală formează *membranele fetale definitive (Membranae foetales definitivae)*, care sînt bine individualizate cu 10 săptămîni înainte de naștere.

Raportată la deciduă, *placenta* mamiferelor este de două tipuri: *deciduată (Placenta deciduata)* și *adeciduată (Placenta adeciduata)*, cea umană făcînd parte din primul tip (deciduată).

3.2.8.6. Placenta
(Placenta)

3.2.8.6.1. Generalități

Placenta este organul schimburilor metabolice dintre organismul fetal și matern în perioada dezvoltării intrauterine (fig. 131). În cadrul ciclului sarcinii *(Cyclus pregnantiae)* etapa de la formarea și intrarea în funcțiune a placentei pînă la naștere a fost numită *faza placentară (Phasis placentalis)*

După prezența sau absența ei, vertebratele se împart în două categorii: *aplacentare* (ovipare) și *placentare* (vivipare). Între aplacentare și placentare există un grup intermediar, reprezentat de ovovivipare, la care o perioadă de timp (inițială), oul se dezvoltă în organismul matern și ulterior este expulzat în mediul extern. Legătura care se creează între cele două organisme în etapa inițială nu este însă o placentă adevărată.

Este cunoscut faptul că la vivipare ovulul și, ca urmare, zigotul, după fecundație, sînt sărace în vitelus (material nutritiv). Această stare limitează aproape total *dezvoltarea autonomă* a oului și impune crearea rapidă a organului de schimb — placenta —, de care rămîne dependent pînă la naștere. Sacul vitelin, deși se formează, conține puțin material nutritiv. După epuizarea acestuia, el nu dispare imediat, ci de-abia în luna a 2-a de gestație. Persistența sacului vitelin în primele două luni este explicată de rolul său în hematopoieza extraembrionară (vezi, pag. 204) și a formării *circulației viteline* — primul sistem circulator embrionar. Ulterior, cînd necesitățile de creștere și dezvoltare a embrionului și fătului devin mult mai mari, circulația vitelină — nemaifăcînd față acestor cerințe —, este înlocuită cu *circulația placentară*, eficientă și funcțională pînă la naștere. Începlinind asemenea sarcini, placenta este un organ cu structură și funcții complexe — și cu o istorie îndelungată în *filogeneză*.

Mamiferele *(Mammalia)*, subîmpărțite în *monotreme (Monotremata)*, *marsupiale (Methatheria)* și *placentare (Placentalia sau Eutheria)*, după cum se constată, nu au toate placentă. Monotremele, avînd ca reprezentant ornitorincul, sînt ovipare, iar marsupialele: ovipare și ovovivipare.

Placentarele (Placentalia), cu ouă sărace în vitelius (oligolecite), au *tipuri de placentă (Typi placentales)* diferite. S-a arătat că, raportate la deciduă, există *placente adeciduate (Placenta indeciduata)* și *placente deciduate (Placenta deciduata)*. Pe lîngă acestea două se mai descrie și *placenta contradeciduată (Placenta contradeciduata)*, caracterizată prin aceea că la termen, în mod normal, placenta se *resoarbe* în uter, și nu este expulzată. Grosser, în 1929, a emis ideea că, exceptînd unele cazuri — puține și particulare — ale placentei unor reptile, la placenta mamiferelor *corioepiteliul*, reprezentînd stratul extern, de graniță, limitant al țesuturilor fetale —, este cel care spune cît de complexă poate fi structura placentei. Numărul și grosimea straturilor dintre sîngele matern și fetal, care alcătuiesc membrana placentară de schimb sau *membrana interhemală (Membrana interhaemalis)*, pot fi foarte diferite, de la o specie la alta. Aceasta înseamnă că și *mecanismele schimburilor* mediate de placentă sînt variate. Pornind de la tipul de placentă, în care endometrul și corioepiteliul sînt intacte sau nu se întrepătrund, autorul constată că între sîngele matern și fetal se pot interpune următoarele 6 straturi:

— peretele vascular matern;
— țesutul conjunctiv matern;

— epiteliul endometrului matern;
— corioepiteliul fetal;
— țesutul mezenchimal fetal din vilozitate și
— endoteliul capilarelor fetale.

din care face parte și placenta umană. Nu demult, la cele 4 tipuri de mai sus s-a adăugat al 5-lea (omologat în *Nomina Embryologica*), reprezentat de *placenta endotelioendotelială (Placenta endothelio-endothelialis)*, în care,

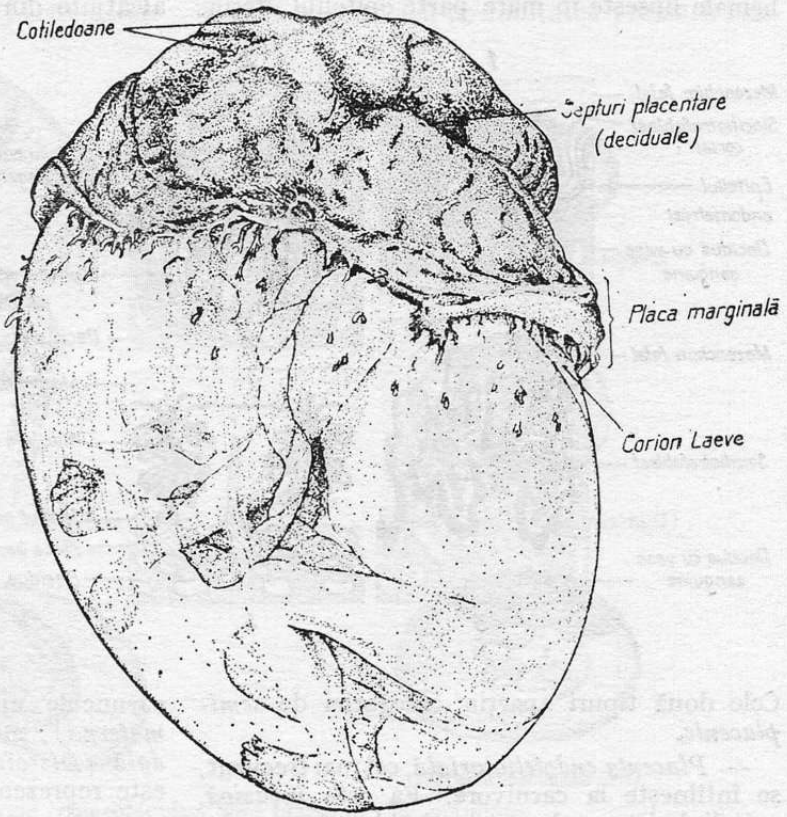


Fig. 131. — Făt uman de 6 luni văzut prin transparența membranelor fetale. În partea superioară placenta. Imaginea puțin micșorată față de normal (după J. Kollmann).

În funcție de prezența acestor șase straturi sau numai a unora dintre ele, el distinge 4 tipuri de placentă *(Typi placentales)* principale:

— placenta epiteliocorială *(Placenta epitheliochorialis)*;
— placenta sindesmocorială *(Placenta syndesmochorialis)*;
— placenta endoteliocorială *(Placenta endotheliochorialis)*;
— placenta hemocorială *(Placenta haemochorialis)*;

Ulterior, primele două tipuri au fost clasificate ca *semiplacente (Semiplacentae)*, caracterizate prin aceea că ele nu sînt *invazive*, și ultimele două (placenta endoteliocorială și hemocorială), ca *placente adevărate (Placentae verae)*, cu un pronunțat caracter *invaziv* în endometru, electronomicroscopic, între endoteliul capilarului matern și fetal se interpune un strat foarte subțire de sincițiotrofoblast perforat (cu canalicule). Se consideră însă că noțiunea este mai mult fiziologică, deoarece anatomic, el este tot un tip de placentă endoteliocorială.

— *Placenta epiteliocorială* (fig. 132), întîlnită la porc, bou, cal, măgar, etc. este *neinvazivă;* implantația oului nu se face în deciduă, el rămînînd în cavitatea uterină. Corioepiteliul placentar fetal vine în contact cu epiteliul endometrial în faldurile acestuia. La unele tipuri există vilozități, altele au insule epiteliocoriale, cu vase în ele. La cal și măgar sînt ceva mai specializate, cu vilozități în perie. Membrana interhemală conține toate 6 straturile.

— *Placenta sindesmocorială*, întîlnită la rumegătoare, este și ea neinvazivă. Vilozitățile

corioepiteliale sînt sub formă de cotiledoane, care formează placenta, iar partea maternă prezintă caruncule materne, ca la oaie. Cotiledoanele vin în contact cu țesutul conjunctiv al endometrului matern. Din cele 6 straturi interhemale lipsește în mare parte epiteliul uterin.

În acest sens există: *placenta viloasă (Villosa)* și *neviloasă (Invillosa)*; *trabeculară (Trabecularis)*; *labirintică (Labyrintica)*; *difuză (Diffusa)*; *cotiledonară (Cotyledonaria)* — formată din placentoane, care la rîndul lor sînt alcătuite din cotiledoane *(Cotyledo fetalis)* și

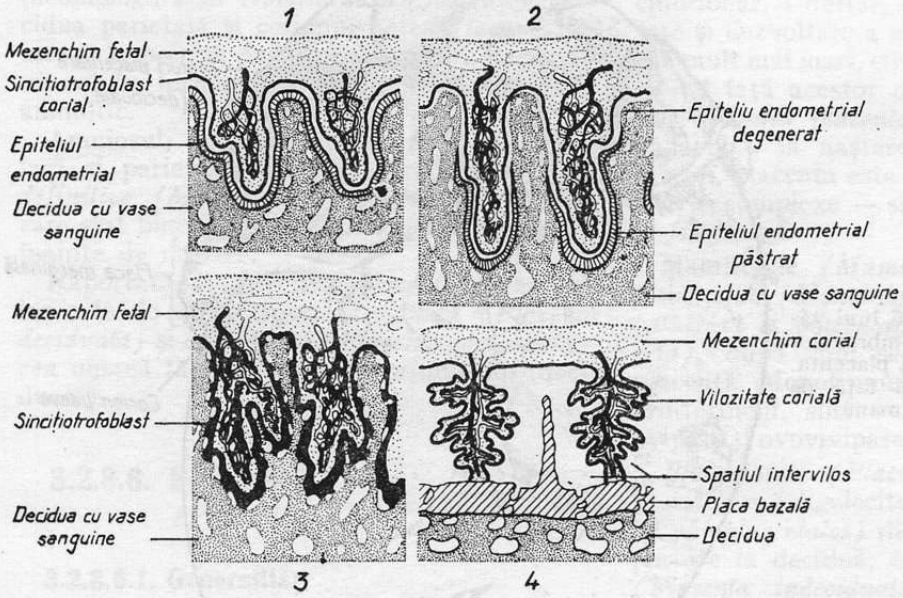


Fig. 132. — Tipuri principale de placentă după structura membranei de schimb; 1 = Placenta epiteliocorială; 2 = Placenta sindesmocorială; 3 = Placenta endoteliocorială; 4 = Placenta hemocorială.

Cele două tipuri aparțin categoriei de *semiplacente.*

— *Placenta endoteliocorială*, cel mai frecvent, se întîlnește la carnivore. Ea este *invazivă*, epiteliul și țesutul conjunctiv al endometrului fiind distruse pînă la nivelul capilarelor. Sinciţiotrofoblastul părții fetale vine în contact cu peretele capilar, mediind astfel schimburile materno-fetale. La lagomorfe (iepure), placenta este voluminoasă.

— *Placenta hemocorială* este caracteristică pentru *primate*, deci și *omului*, cu mențiunea că nu toate maimuțele au placentă hemocorială. Între sîngele matern și capilarele din vilozitățile fetale nu se interpun straturi endometriale, ea fiind o placentă înalt specializată (vide infra). Ultimele două tipuri aparțin categoriei de *placente adevărate (Placentae verae).*

— *Placenta mamiferelor mai poate fi clasificată* după *formațiunile* care iau parte la alcătuirea ei, cît și după *structura macroscopică* și *forma exterioară* pe care o prezintă (fig. 133).

caruncule materne *(Caruncula* sau *cotyledo materna)*; *zonară (Zonaria)* și *placenta discoidală (Discoidea)* (fig. 133). O altă categorie este reprezentată de:

1. *placenta avasculară (Invasculosa)*, din care fac parte: a) *placenta vitelină (Placenta vitellina)*, care poate fi: *unilaminară (Unilaminaris) bilaminară (Bilaminaris)* și *trilaminară (Trilaminaris)*; b) *placenta corionică (Chorionica)* și c) *corioamniotică (Chorioamniotica).*

2. *Placenta vasculară (Vascularis)* se prezintă sub mai multe varietăți: a) *coriovitelină (Choriovitellina), vitelină inversă (Vitellina inversa)* — *parțială (Partialis)* sau *totală (Totalis)* și b) placenta *corioalantoidiană (Chorioallantoica).*

3.2.8.6.2. Formarea placentei umane

Formarea placentei a fost numită și *placentație.* Aceasta reprezintă totalitatea relațiilor care se stabilesc între embrion și organismul matern, incluzînd transformarea deciduală a

endometrului și formarea placentei, organul de schimb feto-matern.

S-a arătat că schimburile metabolice între oul fecundat și organismul matern, în primele faze după fecundație, au caracteristic faptul că, încă în etapa segmentației, blastomerele

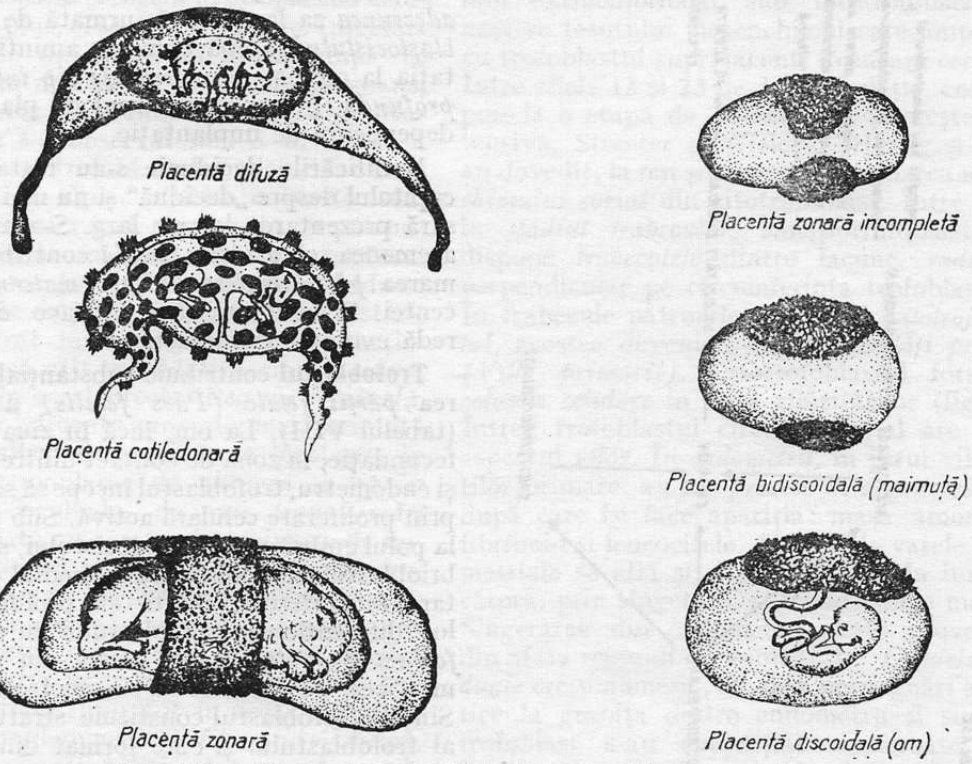


Fig. 133. — Forme macroscopice de placentă la mamifere.

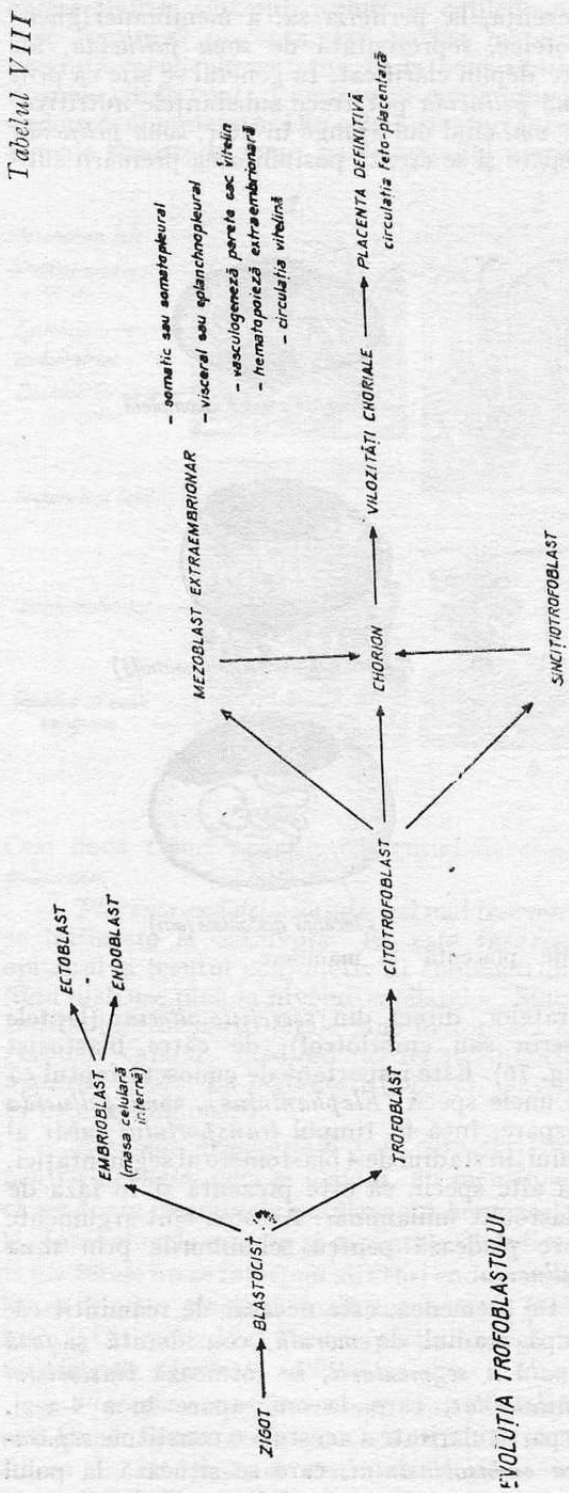
prezența, la periferia sa, a membranei glicoproteice, reprezentată de *zona pellucida*, nu este deplin clarificat. În general se știe că prin *zona pellucida* pot trece substanțele nutritive. La *om*, cînd oul ajunge în uter, *zona pellucida* dispare și se crează posibilitatea preluării sub-

se diferențiază pe două linii. Una o reprezintă blastomerele centrale sau *macromerele*, din care ia naștere *embrioblastul*, iar a doua, blastomerele periferice sau *micromerele*, din care se formează primul organ de schimb, *trofoblastul* (tabelul VIII). O altă caracteristică, particulară fazelor imediat următoare segmentației — de blastocist: unilaminar, bilaminar și trilaminar, este aceea că *diviziunile celulare* la nivelul embrioblastului se realizează cu o rată mai înceată, în timp ce la nivelul trofoblastului, rata diviziunilor mitotice este rapidă. Oului sărac în substanțe nutritive (oligolecit) îi este necesară formarea, în primul rînd, a unui *organ de schimb eficient*.

Mecanismul schimburilor metabolice în primele 3 zile de la fecundație, caracterizat prin stratelor, direct din *secrețiile uterine* (laptele uterin sau embriotrof), de către blastocist (fig. 76). Este important de cunoscut faptul că la unele specii *(Elephantulus)*, *zona pellucida* dispare, încă în timpul *transportului tubar* al oului, în stadiul de 4 blastomere al segmentației. La alte specii, ea este prezentă și în faza de blastocist unilaminar. Acestea sînt argumente care pledează pentru schimburile prin *zona pellucida*.

De asemenea, este necesar de reamintit că, după stadiul de *morulă*, considerată și *fază finală a segmentării*, se formează *blastocistul unilaminar*, care, la om, apare în a 4-a zi. O particularitate a acestuia o constituie *separarea embrioblastului*, care se situează la polul embrionar, de stratul celular periferic, din care

Tabelul VIII



EVOLUȚIA TROFOBLASTULUI

se diferențiază de acum *trofoblastul*. Între embrioblast și trofoblast a apărut cavitatea blastocistului sau blastocelul, de la care își ia numele oul în acest stadiu.

Implantația la om începe în stadiul de blastocist unilaminar, în ziua a 6-a, mai întîi prin *adeziunea* sa la deciduă, urmată de *penetrația blastocistului*. După cum s-a amintit, implantația la om este *invazivă*, de *tip interstițial* și *profundă*. Formarea și tipul de placentă sînt dependente de implantație.

Modificările deciduale s-au tratat în subcapitolul despre „deciduă" și nu mai este necesară prezentarea lor pe larg. S-a amintit, de asemenea, că *decidua bazală* contribuie la formarea *părții materne (Pars materna)* a placentei. Prezentarea ei se va face după ce se redă evoluția trofoblastului.

Trofoblastul contribuie substanțial la formarea *părții fetale (Pars fetalis)* a placentei (tabelul VIII). La om, încă în ziua 7-a de la fecundație, în zona de contact dintre blastocist și endometru, trofoblastul începe să se îngroașe, prin proliferare celulară activă. Sub trofoblast, la polul embrionar al blastocistului, se află embrioblastul ca o adaptare la mediul de dezvoltare intrauterină. Odată cu proliferarea are loc diferențierea trofoblastului în *sincițiotrofoblast* și *citotrofoblast*, acesta din urmă fiind matricea de formare a sincițiotrofoblastului. Sincițiotrofoblastul constituie stratul exterior al trofoblastului și este format dintr-o masă citoplasmatică în care se află numeroși nuclei. Producerea sa rezidă în pierderea *membranelor plasmale* de către celulele columnare ale citotrofoblastului (celulele Langhans). Acest proces a fost demonstrat și în culturi de celule. Sincițiotrofoblastul nu se transformă niciodată în citotrofoblast (Ortmann). Recent se consideră că în transformarea citotrofoblastului în sincițiotrofoblast, *rolul declanșator* îl are sîngele matern. S-a arătat că *factorul de inițiere a implantării* (vezi, pag. 147) este de natură *proteolitică*. El este produs de trofoblast. Experimental, blastocistul transplantat în camera anterioară a globului ocular se fixează cu trofoblastul de iris și corneea ochiului gazdă. Caffier a pus în evidență *enzime proteolitice* în trofoblastul uman. El are, astfel, rolul activ de *distrugere* și *erodare* a țesuturilor întîlnite în calea sa, ajungînd, mai întîi, în contact direct cu endoteliul capilarelor materne. Prin *acțiu-*

ne litică el pregăteşte drumul implantaţiei. S-a arătat că trofoblastul se formează şi se diferenţiază în cele două straturi, pe întreaga circumferinţă a blastocistului. Sinciţiotrofoblastul prezintă *mişcări ameboide* şi *fagocitează* (pinocitoză). Se consideră că şi citotrofoblastul sintetizează *enzime* şi *digeră* în citoplasma celulelor sale. În plus, el se divide mitotic. Injectări experimentale de *colchicină* arată, după 12 ore, frecvente mitoze ale celulelor Langhans, celulelor stromei endometriale şi ale altor ţesuturi. Nu s-a observat nici o diviziune a nucleilor sinciţiotrofoblastului, nici chiar diviziuni amitotice. Clasic penetraţia blastocistului în endometru a fost comparată cu pătrunderea paraziţilor în ţesuturi şi cu procesul infiltrativ al ţesuturilor tumorale, afirmîndu-se că decidua are *rol pasiv* în implantaţie. Astăzi, s-a demonstrat însă că endometrul reacţionează şi el şi că, atît trofoblastul, cît şi decidua, au *rol activ* în acest proces. *Reacţia deciduală*, realizată sub influenţa progesteronei, secretată de corpul galben de sarcină, se însoţeşte, în paralel cu acumularea de *glicogen* şi *lipoizi* în celulele deciduale, de mari *transformări vasculare*. Odată cu acestea în regiunea de implantaţie încep să se acumuleze *limfocite, leucocite* şi *celule mari* ale sistemului monocitar — macrofagic, materne. De aceea, regiunea de implantaţie este considerată *zona de conflict imunologic* între organismul matern şi trofoblast în primul rînd. Tot în această regiune începe ulterior, depunerea de *fibrinoid* şi fibrină. Perturbările implantaţiei sînt produse, de regulă, prin hiposecreţia de progesteronă de către corpul galben, dar pot avea şi determinism imunologic. La unele specii, s-a arătat că există în mod fiziologic o *întîrziere a implantaţiei*, uneori de cîteva luni.

În evoluţia trofoblastului se disting trei stadii: *lacunar, trabecular* şi *vilozitar* (vezi, Embriogeneza).

În stadiul lacunar, în masa citoplasmatică a sinciţiotrofoblastului apar mici spaţii care, prin confluenţă, formează *lacune*, de diverse mărimi. Din zilele a 19-a—a 20-a de la fecundaţie, în lacune pătrunde *sînge matern* din capilarele sinusoide erodate. Acum începe, la om, tipul de hrană *hemotrof*. Prin pătrunderea sîngelui în lacunele sinciţiale, se instalează aşa-numita *circulaţie sanguină lacunară*, un sistem circulator simplu sau primitiv, dar *eficient* pentru schimburile metabolice, în acest stadiu al dezvoltării intrauterine. Concomitent, s-a diferenţiat, din citotrofoblast, *mezoblastul extraembrionar*, caracteristic stadiului de blastocist trilaminar. Stratul său periferic sau mezoblastul extraembrionar somatopleural, împins de celomul extraembrionar sub citotrofoblast, dă naştere ţesutului mezenchimal care, împreună cu trofoblastul suprajacent, formează *corionul*. Între zilele 12 şi 25 de la fecundaţie, corionul posedă o etapă de diferenţiere şi creştere intensivă. Streeter şi Wislocki, Hertig şi Rock au dovedit, la om şi maimuţă, formarea *mezenchimului corial* din citotrofoblast. Între timp, în *stadiul trabecular*, sinciţiotrofoblastul îşi dispune *trabeculele* dintre lacune, *radiar* şi perpendicular pe circumferinţa trofoblastului. În trabecule pătrunde, mai întîi, *citotrofoblastul*, acestea devenind astfel *vilozităţi primare (Villi primarii)*. Citotrofoblastul formează *coloane celulare* în axul vilozităţilor (fig. 86). Întreg trofoblastul circumferenţial are acum aspectul *vilos*. În *endometru*, în jurul vilozităţilor primare, au loc *procese de degenerescenţă*, după care îşi face apariţia: masa amorfă de fibrinoid şi leucocitele. Alături de vasele endometriale se află şi *glande uterine*, în lumenul cărora, prin sîngerare, pătrunde sînge matern. Sîngerarea din endometru poate proveni şi din afara regiunii de implantaţie. *Celulele deciduale* cresc numeric, iar prin impregnări argentice la graniţa dintre endometru şi sinciţiotrofoblast s-au evidenţiat numeroase *fibre colagene* — considerată drept reacţia endometrului faţă de trofoblast. În afara zonei de implantaţie, distrugerile din endometru sînt minime sau absente. Citotrofoblastul din axul vilozităţilor pătrunde distal (periferic), pînă în zona unde sinciţiotrofoblastul se ataşează de endometrul plăcii bazale.

Concomitent cu procesele descrise mai sus, în axul vilozităţilor primare pătrunde *ţesut mezenchimal*, aparţinînd corionului (fig. 86). Vilozităţile, cu ţesut mezenchimal în centru, citotrofoblast şi sinciţiotrofoblast la suprafaţă, constituie *vilozităţile secundare (Villi secundarii)*. Ţesutul mezenchimal se poate diferenţia şi *in situ*, respectiv în interiorul vilozităţilor din citotrofoblast. În mezenchimul lax al vilozităţilor se află *fibroblaşti* cu nuclei cilindrici, fibre colagene în jurul celulelor şi *histio-*

cite sau *celulele Hoffbauer*. Vilozitățile cresc activ și încep să se ramifice.

În paralel se măresc și spațiile în care au pătruns vilozitățile ramificate — acestea reprezentînd viitoarele *spații interviloase (Spatium intervillosum)* ale placentei mature. Învelișul exterior, dinspre endometru, al spațiilor interviloase este format din așa-numitul *trofoblast bazal* și *placa bazală*. Citotrofoblastul distal, dinspre vîrful vilozităților, fuzionează cu cel al vilozităților, învecinate, formînd o *placă citotrofoblastică*, de legătură cu țesutul matern (fig. 86). Între spațiile interviloase apar *septuri* formate din trofoblast. Ludwig (1957) și Austin (1962), bazați pe faptul că în nucleul unor celule din septuri au găsit cromatină sexuală (feminină), susțin că septurile au și componentă maternă, provenită din resturi ale țesuturilor distruse ale endometrului.

La sfîrșitul primei luni de la fecundație, în mezenchimul vilozităților din vecinătatea pediculului de fixație, apar primele *vase sanguine* cu *hematii* în lumenul lor. Vilozitățile cu vase în interiorul lor se numesc *vilozități terțiare (Villi tertiarii)* (vezi fig. 86). Datorită faptului că vilozitățile secundare și terțiare conțin în structura lor *mezenchim corial*, ele au fost numite și *vilozități coriale* (termen neomologat în *Nomina Embryologica)*. De asemenea, este necesar de precizat că vilozitățile primare, secundare și terțiare (fig. 86), reflectă doar *stadiile* în dezvoltarea vilozităților și termenii nu se aplică diferențierii structurilor histologice vilozitare. Vasele sanguine ale vilozităților realizează legătura directă și rapidă, cu cele care s-au diferențiat între timp în mezenchimul *pediculului de fixație*, respectiv *vasele ombilicale*. Acestea, la rîndul lor, stabilesc legătura cu *vasele sistemului cardiovascular intraembrionar*, format și el de timpuriu și în paralel, din mezenchimul discului și corpului embrionar (cardiogeneză și vasculogeneză). În acest fel se stabilește *circulația placentară* sau *feto-placentară* a sîngelui. Ea înlocuiește circulația vitelină și asigură în mod eficient dezvoltarea și creșterea armonioasă a fătului în uter, pînă la naștere.

Sistemul vilozitar, format de trofoblast și corion, generează inițial vilozități pe întreaga sa circumferință. Ulterior, datorită creșterii și expansionării amniosului, vilozitățile de pe suprafața corionului — corespunzătoare deciduei capsulare —, se atrofiază și dispar, apărînd astfel corionul neted. În continuare, din aceeași cauză, *chorion laeve* și decidua capsulară de la suprafața sa sînt împinse de amnios către decidua parietală, cu care vor fuziona. Consecința este dispariția cavității uterine (fig. 125 și fig. 130). În acest cadru, decidua capsulară dispare complet în luna a 3-a și jumătate, rămînînd doar partea ei marginală sau placentară, iar *chorion laeve* participă, împreună cu decidua parietală, la formarea *paraplacentei*. Procesul este mai complex. Mai întîi, la stratul de mezenchim somatopleural de pe fața internă a lui *chorion laeve* se adaugă mezenchimul extraembrionar somatic al peretelui amniotic, formînd cu acesta *corioamniosul (Chorioamnion)*. Pe fața externă, după dispariția vilozităților coriale, rămîn atașate la mezenchim doar cîteva straturi de citotrofoblast. În procesul de fuziune dintre corioamnios și decidua parietală, dispare stratul epitelial al endometrului, luînd astfel naștere paraplacenta. Ea face parte din membranele fetale definitive și contribuie, într-o anumită măsură, la schimburile materno-fetale, în special la formarea și circulația lichidului amniotic, alături de alte surse și căi (vezi, pag. 218). *Chorion frondosum* este partea corionului corespunzătoare deciduei bazale. Sistemul său vilozitar evoluează și contribuie la formarea părții fetale a placentei (fig. 130).

Partea fetală *(Pars fetalis)* a placentei ia naștere, după cum s-a arătat, din *chorion frondosum*, numit și *discul placentar (Discus placentalis)*. Stratul de mezenchim de la baza vilozităților secundare și terțiare formează *placa* sau *lama corială (Lamina chorialis)*, care, pe fața sa fetală este învelită de *amnios*. În regiunea de inserție a cordonului ombilical placa corială conține, pe lîngă țesut conjunctiv de vîrste diferite, *țesut gelatinos* (gelatina Wharton), provenit din cordonul ombilical cu ramificațiile vaselor ombilicale.

Vilozitățile terțiare sau *definitive* (coriale) sînt, după aspectul și lungimea lor, de mai multe tipuri și vor fi prezentate sub denumirile înscrise în *Nomina Embryologica*. Ele formează lobi placentari. În placenta umană numărul lobilor este de 15—30. Un *lob (lobus)* placentar este format dintr-o *vilozitate pedunculară (Villus peduncularis)*, cunoscută și sub denumirea de *vilozitate principală* (stem), cu toate ramificațiile ei. Baza ei pleacă din lama

corială, iar vîrful sau extremitatea distală se fixează de lama de citotrofoblast de la nivelul deciduei sau plăcii bazale (fig. 134). În axul său se află țesut mezenchimal, învelit la suprafață de cito- și sincițiotrofoblast. Citotrofoblastul vilozității pedunculare este dispus într-un singur strat, cu excepția locului de atașare de lama citotrofoblastică a plăcii bazale, unde celulele se află în grămezi. Aceste celule prezintă mitoze și generează sincițiotrofoblast pînă la naștere. Începînd din luna a 3-a și în special a 4-a, stratul citotrofoblastic își pierde treptat caracterul de strat celular continuu. Din vilozitatea pedunculară pleacă *ramificații vilozitare (Villus ramosus)*, dintre care unele sînt *vilozități libere (Villus liber)*, iar altele de *ancorare (Villus ancoralis)*, clasic, *vilozități crampon*. Vilozitățile libere se ramifică și ele în spațiul intervilos, ultimele ramificații fiind numite *vilozități terminale (Villus terminalis)*. O vilozitate liberă cu ramificațiile ei formează un *lobul placentar (Lobulus placentalis)*. Menționăm că, în vilozitățile pedunculare, vasele sanguine ocupă, de regulă, o poziție centrală, în timp ce în ramificații se află la periferia vilozității spre membrana de schimb. La suprafața sincițiotrofoblastului vilozităților există mici excrescențe ale acestuia, care formează *muguri* sau *noduri sincițiale (Nodi syncitiales)*. Ei se pot detașa de pe vilozități, formînd așa-numitele *celule gigante trofoblastice (Cellula gigantica trophoblastica)*, care din spațiile interviloase pătrund în circulația venoasă maternă, ajungînd pînă în pulmoni. Ele sînt mase citoplasmatice multinucleate sau uninucleate și au citoplasma intens bazofilă, ceea ce indică sinteză de proteine. Se crede că au rol în secreția hormonală și producerea de enzime. De asemenea, prezența lor în țesutul uterin (placa bazală) ar asigura reacția imună a organismului matern față de semialografa reprezentată de embrion și făt. La naștere li se atribuie rol în clivarea sau separarea placentei de peretele uterin.

Spațiul intervilos *(Spatium intervillosum)* își are originea primară în lacunele sincițiotrofoblastului. Ulterior, prin acțiunea erozivă a trofoblastului asupra deciduei bazale, spațiul își mărește capacitatea. În el se pot deschide și glande, dar prin erodarea peretelui vascular spațiile sînt umplute cu *sînge*, adus de ramurile *arterelor spiralate*, care se deschid direct în spațiul intervilos. În medie, în spațiul intervilos se deschid, după ce străbat placa bazală, 200 de arteriole. Din el pleacă, prin orificii separate, *vene*, care drenează sîngele în afluenți ai venelor uterine. Cînd trofoblastul vilozitar ajunge la placa bazală și se atașează de ea, formînd trofoblastul bazal, spațiile interviloase sînt îmbrăcate de jur împrejur de sinciție- și citotrofoblast. Tot în prima etapă de dezvoltare a placentei, se formează *septurile placentare*, care circumscriu cîte un *lob placentar*, cu toate ramificațiile sale vilozitare (fig. 134). Septurile sînt incomplete, deoarece marginile lor sînt libere și nu fuzionează cu placa corială. Deci spațiul intervilos este compartimentat incomplet. Arealul din spațiul intervilos, mărginit de septuri, în care proemină o vilozitate pedunculară cu toate ramificațiile ei, respectiv un lob placentar, poartă numele de cotiledon *(Cotyledo)*, echivalent lobului placentar (15—30 cotiledoane). Spațiul intervilos de la acest nivel constituie o unitate anatomo-funcțională a placentei. Imediat sub placa corială există o regiune a spațiului intervilos, liberă de ramificații ale vilozităților coriale, numită *spațiul subcorial (Spatium hypochoriale)*. La periferia placentei, spațiul intervilos este în comunicare cu un canal circular sărac în vilozități, iar cele existente sînt de dimensiuni mici, numit *sinusul marginal (Sinus marginalis)*. Clasic se consideră că acest sinus constituie o cale de drenaj a sîngelui venos din spațiul intervilos. Astăzi se știe că el are mai mult rolul unui ventil sau rezervor de siguranță, pentru circulația placentară. Sîngele venos se întoarce prin vene situate pe toată suprafața spațiului intervilos. Orificiile acestor vene au diametrul de 400—800 microni. În legătură cu originea septurilor au existat controverse, care au fost amintite mai sus. În orice caz, baza lor conține elemente deciduale, în rest sînt formate de trofoblast și nu posedă deloc țesut conjunctiv. Se consideră că septurile iau naștere, datorită inegalității de creștere și existensie dintre trofoblast și decidua bazală. La periferia placentei, septurile se unesc cu placa corială și formează *lama obturantă* a placentei. În lunile 4—5 de gestație, numărul septurilor crește. De asemenea odată cu maturarea și creșterea vîrstei placentei, pe suprafața spațiului intervilos, deci și a septurilor, se depune treptat substanța fibrinoidă *(Substan-*

tia fibrinoidea) înlocuind parțial sincițiotrofoblastul (B.L. Arey). Capacitatea spațiului intervilos, umplut cu vilozități, va atinge în placenta matură circa 175 cm³, ceea ce reprezintă 1/3 din volumul total al placentei.

Partea maternă *(Pars materna)* **a placentei** este formată din stratul compact și spongios cu substanța fibrinoidă. Stratul de fibrină adiacent trofoblastului a fost descris de Rohr — stratul Rohr —, care urcă și în septuri. Sub el, în placa bazală, se află un al 2-lea strat, descris de Nitabuch, stratul Nitabuch, situat la limita de demarcație a stratului spongios al plăcii bazale (fig. 137). Creșterea cantității

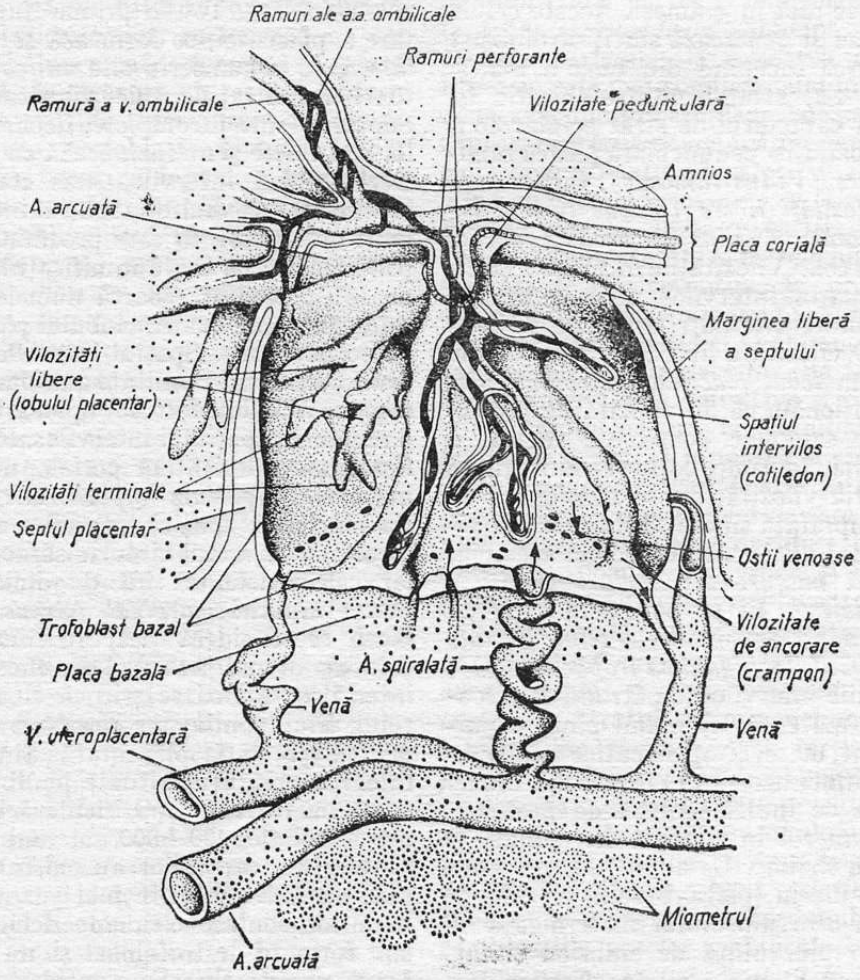


Fig. 134. — Alcătuirea unui lob placentar.

al deciduei bazale. S-au descris în paginile precedente modificările ce au loc în decidua bazală, sub influențe hormonale (progesterona). Partea din decidua bazală, care contribuie direct la formarea placentei, poartă numele de *placa bazală* (fig. 134). Ea fuzionează cu trofoblastul bazal (vide supra), care, cu creșterea vîrstei placentei, este înlocuit parțial de substanță fibrinoidă produce așa-numitele *infarcte albe*, placentare, care diferă de *infarctul roșu*, produs prin coagularea sîngelui în spațiul intervilos. Ambele se întîlnesc în placentele de vîrstă avansată. În stroma plăcii bazale, ajungînd la baza septurilor, se află numeroase *celule deciduale*, precum și celule *gigante trofoblastice*, în grade variate de profunzime.

Arterele spiralate şi ramurile lor arteriolare străbat oblic placa bazală şi pe măsură ce avansează spre spaţiul intervilos, îşi pierd tunica medie.

3.2.8.6.3. Placenta matură

În luna a 4-a de gestaţie, placenta atinge grosimea ei definitivă, de 18—21 mm, iar în perioada care urmează ea creşte doar în suprafaţă (Stieve). Din luna a 7-a, creşterea în suprafaţă devine însă foarte lentă, dar nu încetează totuşi pînă la naştere (fig. 135). În acest timp, în placentă au loc procese de organizare, care nu sînt deplin cunoscute. O caracteristică

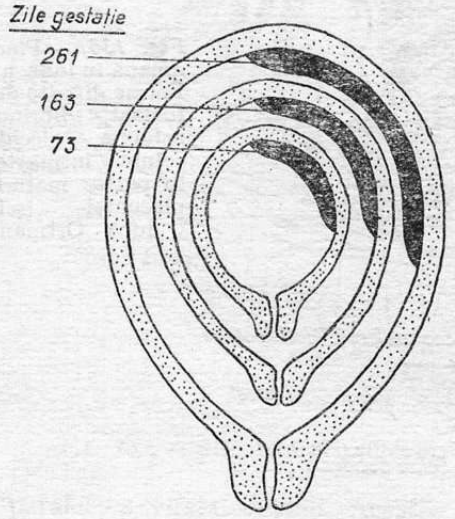


Fig. 135. — Mărimea relativă a placentei umane la 73, 163 şi 261 zile de gestaţie (după Stieve).

importantă este aceea că citotrofoblastul suferă o *reducere* pronunţată după lunile 4—5. Matricea de formare a sinciţiotrofoblastului, fiind în mare parte epuizată, vilozităţile mature vor fi acoperite de un strat scinţial de resorbţie foarte subţire. Totuşi celulele Langhans nu dispar în totalitate, fiind identificate electronomicroscopic chiar în placente la naştere. De asemenea *mugurii sinciţiali*, cărora li s-au atribuit şi funcţii de *resorbţie*, continuă să se formeze, unii desprinzîndu-se sub formă de celule gigante trofoblastice.

Celulele citotrofoblastului, pe baza cercetărilor recente pe placente prelevate după operaţii cezariene, s-a constatat că sînt de mai multe tipuri. O categorie o reprezintă celulele Langhans din învelişul vilozităţilor terţiare, a căror origine trofoblastică este sigură. Alt tip îl constituie celulele coloanelor din axul vilozităţilor. În lunile 1—4, celulele coloanelor ajung pînă în extremităţile distale ale vilozităţilor (fig. 136). Cu înaintarea în vîrstă, celulele îşi micşorează talia, contribuind la formarea *sinciţiului* şi totodată a *mezenchimului corial.* Cea de-a treia categorie o reprezintă: celulele Langhans din trofoblastul bazal, din septuri şi din insulele de celule gigante. Pentru această categorie, pe baza cromatinei sexuale, s-a emis părerea că ar fi de origine maternă, în special cele din septuri. Ortmann afirmă că proveniența celulelor trofoblastului de la nivelul plăcii bazale şi a celor din coloane, este încă discutată.

Celulele citotrofoblastului au şi alte particularităţi. Histochimic ele prezintă o *reacţie bazofilă* foarte slabă, datorită conţinutului scăzut în ribonucleoproteine. S-a mai arătat că prezintă *frecvente mitoze.* Celuele Langhans sînt *nediferenţiate* şi prin urmare sînt *pluripotente* (generează sinciţiotrofoblast şi mezenchim corial). De remarcat că cele din coloanele vilozitare conţin ribonucleoproteine şi, deci, prezintă o reacţie bazofilă evidentă. Mitozele lor, în regiunea adiacentă mezenchimului vilozitar şi conţinutul crescut în glicogen, pledează pentru părerea că la acest nivel există o *zonă de creştere.* Mugurii sau insulele celulare, ca şi septurile, sînt lipsite de vase sanguine. Acumularea de fibrinoid la suprafaţa insulelor duce la formarea infarctelor placentare albe, care sînt patologice. În placa bazală, superficial de stria de fibrinoid Nitabuch, celulele sînt bogate în ribonucleoproteine, au nucleoli mari şi traduc semne de secreţie nucleară. Ele sînt abundente la jumătatea gestaţiei şi prezente şi în placenta la termen. Sînt bogate în lipoizi şi sărace în mucopolizaharide, trăsătură prin care se deosebesc de celulele deciduale. Se crede că sînt active în sinteza de proteine.

Celulele Hoffbauer sînt un tip de histiocite mari vacuolate, eliptice şi cu nuclei excentrici, cuprinse în mezenchimul vilozitar. Ele conţin fosfatază acidă, iar citoplasma este bogată în vacuole. Iniţial s-a crezut că se află numai în vilozităţi tinere, în primele luni de sarcină,

dar ulterior, s-a constatat prezența lor și în placenta matură. Încă nu este clarificată funcția lor (Ortmann, 1959; Bargmann și Knoop, 1959). Ultrastructural și citochimic prezintă caracterele macrofagelor. Ele pot participa la ridicarea și modelarea materialului stromal

Suprafața totală a vilozităților placentei mature este de circa 14m², deci de 10 ori mai mare decît suprafața corpului adult.

Placenta umană este de *tip vilos*, avînd *spațiile interviloase* umplute cu sînge matern, pe care *placa corială* le acoperă ca un capac.

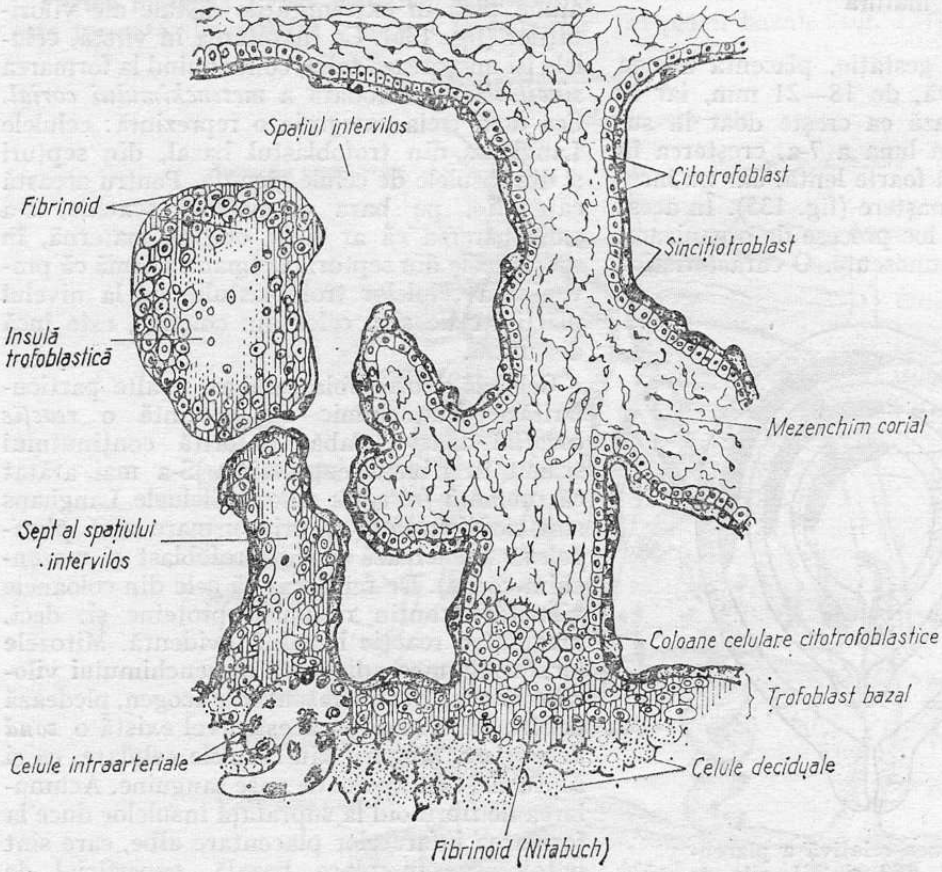


Fig. 136. — Placenta umană în luna a 4-a. Forme diferite de trofoblast, fibrinoidul, celulele deciduale, celule intraarteriale în partea maternă a placentei (schemă după Ortmann).

extracelular al vilozităților, legată de alungirea, ramificația și vascularizația vilozităților. *Fibroblaștii* din vilozități prezintă structura caracteristică lor, asemănătoare cu a celor din alte țesuturi conjunctive. Fibroblastele produc precursorii matricei extracelulare.

Tipul de ramificație al vilozităților placentei mature este dicotomic, ramificațiile fiind de ordin secundar (II) și terțiar (III). Din vilozitățile terțiare se observă cum pleacă ramificații fine, laterale și libere în spațiul intervilos. Stieve descrie și anastomoze între vilozitățile învecinate. Aceste anastomoze sînt expresia plasticității sincițiotrofoblastului.

Fibrinoidul și fibrina în placentă sînt substanțe amorfe, puțin diferite histochimic, care se formează începînd din stadiile inițiale ale dezvoltării intrauterine, în: *placa bazală, septurile placentare, insule* și în *placa corială*. Topografic, există relații strînse între fibrinod și elementele trofoblastului. Primele depuneri de fibrinoid, substanță omogenă microscopic, sînt la nivelul *striei Nitabuch*, de la limita stratului spongios al plăcii bazale (fig. 137). În apropierea spațiului intervilos și spre septuri, deci mai superficial, se află *stratul Rohr*. De asemenea, se întîlnește la nivelul insulelor de celule desprinse din trofoblast cît și în placa corială — mai precis subcorială —, unde for-

mează *stratul* descris de *Langhans*. O ipoteză susține că fibrinoidul s-ar transforma în fibrină. Alte păreri consideră că el ar fi expresia unor procese de necroză tisulară, în timp ce fibrina ar avea originea în sîngele matern. O remarcă precisă însă este aceea că depozitele de fibrină

monstrat echivalentele morfologice ale schimburilor metabolice active, de la nivelul *membranei interhemale* sau *membrana de schimb placentară*. De asemenea s-au stabilit particularitățile structurale ale placentei în primul, al doilea și al treilea trimestru de sarcină.

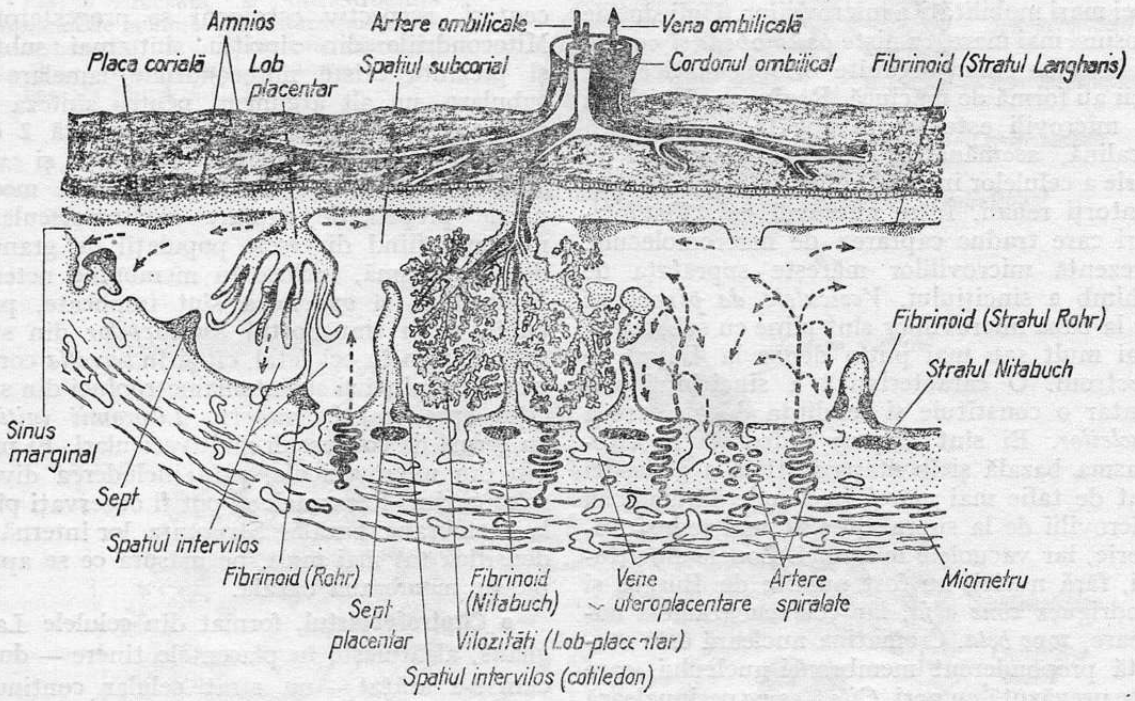


Fig. 137. — Structura placentei mature și circulația sîngelui și spațiile interviloase.

cresc paralel cu vîrsta sarcinii. Acestor substanțe li se atribuie rolul unui *schelet de susținere* al placentei, important în același timp pentru menținerea deschisă a ostiilor venelor ce pleacă din spațiul intervilos. Un alt rol însemnat ar fi acelea de *barieră imunologică* (pag. 523—525). La naștere, stratul de fibrină, mai abundent în placenta la termen, favorizează dezlipirea placentei de peretele uterin și expulzia ei din uter.

3.2.8.6.4. Ultrastructura placentei

Ultrastructura placentei a început să fie studiată din 1943 și primele cercetări îi aparțin lui Dempsey și Wislochi. Ulterior au apărut studiile lui Boyd și Hughes, (1954). Isomura (1954), Bargmann și Knoop (1959) Wynn (1967) și alții. Electronomicroscopic s-au de-

Membrana interhemală a placentei mature, numită și *bariera placentară* este alcătuită electronomicroscopic din 5 straturi: sincițiotrofoblast, membrana bazală a trofoblastului, țesutul mezenchimal al vilozității, membrana bazală a capilarului și endoteliul capilar (fig. 138).

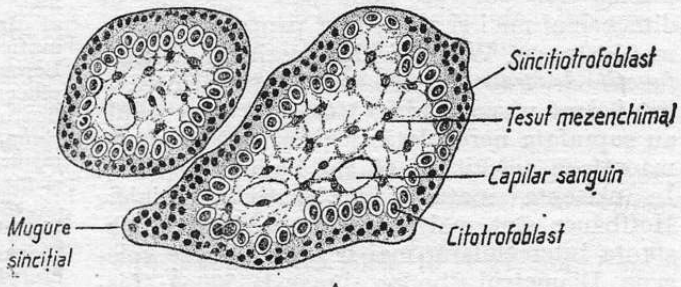
• **Sincițiotrofoblastul,** numit simplu *sincițiu*, este o diferențiere particulară și remarcabilă a trofoblastului. El reprezintă principalul *factor de reglare a transportului* prin membrana de schimb placentară, precum și *sediul sintezei* de hormoni steroizi și proteine placentare. În fazele timpurii ale gestației, ele formează un strat gros, care se subțiază în paralel cu avansarea sarcinii. În placenta matură, sincițiul prezintă variații regionale de grosime. Pe măsură ce stratul celulelor Langhans devine

discontinuu, cu atît creşte contactul direct al sinciţiului cu membrana bazală a trofoblastului. Suprafaţa sa liberă, dintre spaţiul intervilos, interacţionează direct cu sîngele. Ea prezintă *microvili* şi multiple variaţii locale. Lungimea acestora descreşte cu vîrsta placentei. Forma şi lungimea lor neregulată sînt semnele unei mari mobilităţi a microvililor. Unii sînt de grosime mai mare, ca nişte *pseudopode* şi conţin în interior chiar organite citoplasmatice, iar alţii au formă de măciucă. Regiunea sinciţiului cu microvili este foarte bogată în fosfatază alcalină, asemănător cu zona suprafeţei în perie a celulelor intestinului subţire şi a tubilor contorţi renali. Între microvili există adînciturі care traduc captarea de macromolecule. Prezenţa microvililor măreşte suprafaţa de schimb a sinciţiului. *Veziculele de pinocitoză* de la baza microvililor sînt pline cu substanţe, mai mult sau mai puţin dense la fluxul de electroni. O caracteristică a sinciţiului placentar o constituie şi tendinţa de grupare a *nucleilor*. Ei sînt dispuşi îndeosebi în citoplasma bazală şi în etapa iniţială a gestaţiei sînt de talie mai mare. În zonele fără nuclei microvilii de la suprafaţă sînt mai reduşi numeric, iar vacuolele mai mici. Zonele sinciţiului, fără nuclei, au fost numite de Burgos şi Rodriguez *zone alfa*, iar cele cu grămezi nucleare, *zone beta*. Cromatina nucleară este ataşată preponderent membranei nucleului, care este prevăzută cu pori. *Citoplasma* perinucleară a sinciţiului este bazofilă, ca şi cea bazală, în timp ce în partea ei superficială este acidofilă. Aceasta reflectă concentrarea mare de polizomi liberi şi de reticul endoplasmatic rugos în citoplasma bazală, implicată în sinteza proteinelor de export, cum sînt cele din structură chimică a hormonilor placentari; coriogonadotropine, somatomamotropina şi probabil tirotropina corială. *Complexul Golgi* este şi el distribuit din loc în loc. În citoplasma sinciţială se mai găsesc fragmente de membrane ale celulelor Langhans, desmozomi şi chiar mici spaţii intercelulare — semne ale formării sinciţiotrofoblastului de către celulele citotrofoblastice. În primele două luni de gestaţie, sinciţiul este foarte bogat în granule (depozite) de *glicogen*. În plus, conţine numeroase *picături sudanofile birefringente*, cu densităţi diferite la fluxul de electroni. Ele sînt *osmofile*, caracter specific lipidelor, fiind numite şi „corpi reziduali". Sinciţiul nu prezintă totuşi enzime de degradarea lipidelor, dar aceste substanţe se aseamănă cu cele din celulele producătoare de hormoni steroizi ale corticosuprarenalei şi glandelor sexuale. Astăzi, se ştie cu precizie că sinciţiotrofoblastul secretă steroizi placentari, respectiv estrogeni şi progesteronă. Mitocondriile din sinciţiu sînt mai subţiri şi prezintă criste mitocondriale lamelare şi tubulare, un alt argument pentru sinteza de hormoni steroizi. În citoplasmă există 2 căi mari de trafic intrasinciţial: *endocitoza* şi *excitoza*. S-a arătat că sinciţiul prezintă mecanisme proprii de captare macromoleculară, mărturie fiind diversele populaţii de granule din citoplasmă, incluse în membrane netede. Endocitoza şi exocitoza sînt implicate, probabil, şi în transportul *anticorpilor* din sîngele matern în cel fetal, cît şi în *secreţia* coriogonadotropinei şi somatomamotropinei din sinciţiu spre sîngele matern. *Lizozomii iniţiali* au formă de corpusculi multiveziculari. Ei provin din microvezicule, prin includerea diverselor enzime lizozomale şi pot fi observaţi pînă la membrana bazală. Structura lor internă se densifică tot mai mult, pe măsură ce se apropie de membrana bazală.

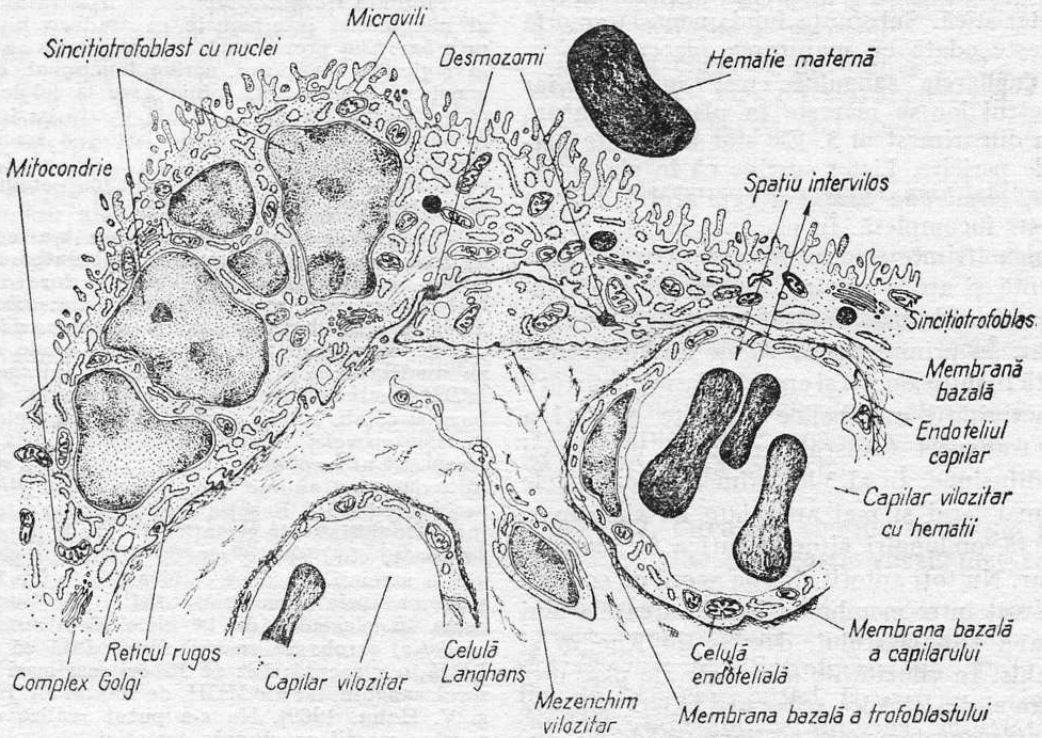
• **Citotrofoblastul,** format din celulele Langhans, alcătuieşte în placentele tinere — după cum s-a arătat — un strat celular continuu. În placenta matură şi cea din al 3-lea trimestru, el devine discontinuu. Numărul celulelor descreşte către sfîrşitul gestaţiei, deşi celulele izolate nu prezintă semne de degenerare. Pabigel susţine că ele se divid şi în al 3-lea trimestru. Nucleii lor, mai săraci în cromatină, sînt mari (5 microni) şi mai puţin denşi la fluxul de electroni. Citoplasma acestor celule este mult mai clară faţă de cea sinciţială, iar *mitocondriile* mai mari. Complexul Golgi este bine reprezentat. În citoplasmă există numeroşi *ribozomi liberi*, în timp ce reticulul endoplasmatic rugos este redus. Celulele Langhans sînt legate între ele şi totodată cu sinciţiotrofoblastul prin *desmozomi*. Recent se descriu şi *celulele de tranziţie*, iar electronooptic, s-au evidenţiat fuziuni între celulele de tranziţie şi sinciţiotrofoblast (A. Albertini şi Z. Schweiz). Demonstrarea, de către Enders,

a resturilor de membrane plasmale și desmozomi în citoplasma sinciţială indică geneza sinciţiului din celulele citotrofoblastului vilozitar. Polul bazal al celulelor Langhans este în contact cu membrana bazală a trofoblastului vilozitar.

Fig. 138. — Structura și ultrastructura membranei de schimb placentare (membrana interhemală). A = Structura microscopică; B = Ultrastructura membranei interhemale (după A.C. Enders).



A



B

• **Membrana bazală a trofoblastului** este distinctă. În placentele tinere ea vine în contact cu celulele Langhans, iar în cea matură și din trimestrul trei, direct cu sinciţiotrofoblastul. Pe faţa trofoblastică a membranei, Strauss și colab. descriu *picioruşe sinciţiotrofoblastice*, structuri asemănătoare fiind găsite și de alţi autori (Sjöstrand și Rhodin). Ele se aseamănă cu cele de la baza epiteliului tubilor renali. În placentele tinere, grosimea membranei bazale este de 100—300 Å (Bargmann și Knoop), iar în cele mature ajunge la 700—1300 Å (Rhodin și Terzakis); după alţi autori ar avea 200—600 Å (Burgos și Rodriguez). În membrana bazală au fost descrise și resturi de *granule osmiofile* (Bargmann și Knoop), despre care, prin cercetări *in vitro*, Nakana susţine că sînt granule *lipidice*.

• **Ţesutul mezenchimal din vilozităţi** este lax și dispus în reţea, în placentele tinere.

Fibroblaştii conţin în citoplasmă reticul rugos. Ele sintetizează mucopolizaharide şi ulterior tropocolagen (fibrilogeneză). În spaţiile intercelulare se află substanţa fundamentală amorfă. Al doilea tip de celule sînt histocitele mari sau *celulele Hoffbauer*, descrise mai sus. Citoplasma lor conţine numeroase vacuole de dimensiuni mici şi mari, fapt pentru care Hőrman, Strauss, Wynn şi alţii susţin că ar avea *funcţii de transport*, în vilozităţile tinere — insuficient vascularizate. Nucleii acestor celule au suprafaţa neregulată. Alţii afirmă că devin macrofage vilozitare (A.H. Padikula, 1983). În placenta matură fibroblaştii şi celulele Hoffbauer sînt mai reduse numeric, iar substanţa intercelulară, mai bogată în fibre colagene. Diametrul fibrelor ajunge la 500 Å (Lister), recunoscîndu-se bine periodicitatea lor caracteristică. Substanţa fundamentală amorfă descreşte odată cu maturarea placentei.

• **Capilarele sanguine** cresc numeric, iar diametrul lor se măreşte în placenta matură şi cea din trimestrul 3. Ele sînt mărginite parţial de pericite. Lister susţine că în placentele tinere, *membrana bazală* a capilarului lipseşte sau este incompletă. În placenta matură şi din al 3-lea trimestru, membrana bazală este prezentă şi are o grosime de 20—40 mμ (Nakano). *Celulele endoteliale* proemină în lumenul capilar. În primul trimestru ele au citoplasma bogată în mitocondrii şi ergastoplasmă, mărturii ale activităţii metabolice crescute şi deci a unui transport transcapilar activ, nu numai prin difuziune. În al 3-lea trimestru, capilarele sînt mai largi şi mai apropiate de sinciţiu şi prezintă prelungiri citoplasmatice în lumenul capilar. Nu toţi autorii sînt de acord cu contactul direct între membrana bazală a capilarului şi cea a trofoblastului, descris de Rhodin şi Terzakis. În vilozităţile terminale ale placentei mature şi din al 3-lea trimestru există *capilare sinusoide*, anastomozate, cu diametrul de 50 μm. Ele constituie un sistem de scăderea presiunii sîngelui, în trecerea din ramificaţiile arterelor ombilicale, spre afluenţii placentari ai venei ombilicale (A. Helen Padykula, 1983). Injecţiile cu substanţă de contrast dau imagini microangiografice ale vilozităţilor placentare asemănătoare cu cele ale vilozităţilor intestinale.

3.2.8.6.5. Histochimia placentei

Prezentarea unor noţiuni sumare de histochimia placentei contribuie la mai buna înţelegere a *activităţii metabolice* a acestui organ şi a modului în care se realizează energia necesară transportului activ transplacentar. Aceste activităţi au la bază metabolismul propriu şi de nivel ridicat al placentei al cărui substrat îl constituie intensele reacţii enzimatice placentare. Încă de multă vreme, Claude Bernard, spunea că în etapele iniţiale ale gestaţiei, placenta este organul care înlocuieşte, temporar, ficatul, pînă ce acesta se dezvoltă şi intră în funcţiune, aşa cum îndeplineşte şi funcţiile nutritive, respiratorii, de excreţie şi endocrine, pentru embrion şi făt, în cursul dezvoltării intrauterine. Din această cauză placenta a devenit un organ de mare interes biochimic. Cunoştinţele despre *enzimele placentare* în sarcina normală şi patologică, nu sînt complet elucidate, mai bine cunoscute fiind unele din reacţiile enzimatice de la nivelul sinciţiotrofoblastului.

Prezenţa *ribonucleoproteinelor* în stratul sinciţial al membranei interhemale se traduce histochimic prin *bazofilia* pronunţată a acestuia. Ea se remarcă în regiunile sinciţiului, active funcţional, ca şi în zonele de creştere. Bazofilia este la fel de intensă în epiteliul şi stroma deciduală. Odată cu înaintarea în vîrstă a placentei, scade bazofilia sinciţiotrofoblastului. Comparativ cu sinciţiul, *celulele Langhans, vilozitare* — mai sărace în ribonucleuproteine — prezintă bazofilie foarte scăzută.

Sinciţiotrofoblastul, după cum s-a constatat, conţine numeroase *mitocondrii*, laboratoarele energetice ale oricărei celule. Prezenţa lor se reflectă histochimic prin reacţiile intense ale: *riboflavinei, SDH* (succindehidrogenaza) şi *citocromoxidazei* sinciţiale. În cadrul *dehidrogenazelor*, unele cercetări au analizat reacţiile *LDH* (lacticdehidrogenaza) şi *MDH* (malicdehidrogenaza), în placentă. O. Warburg şi colab. (1965) au arătat că procesele de producerea energiei, în celulele cu rată rapidă de creştere, sînt anaerobe. La fel şi în placentă se afirmă că există un anumit paralelism între *glicoliză* şi activitatea LDH. Reacţia acestei enzime este intensă în fazele iniţiale ale gestaţiei. Ea scade in perioadele avansate, cînd creşte reacţia MDH, în paralel cu vîrsta sarcinii. Dacă se corelează cele două reacţii, scăderea uneia şi creşterea celeilalte ar traduce trecerea în placentă, de la glicoliză la *metabolismul oxidativ*, aerob. Se consideră totodată că, valorile LDH în placentă sînt de 10 ori mai mari decît în serul sanguin, iar ale MDH, de 100 ori (A.J. Székety şi V. Hahn, 1969). Nu s-a putut realiza corelaţia acestor reacţii cu stadiile gestaţiei.

Fosfatazele placentare prezintă un rol important în *metabolismul glucidelor, lipidelor* şi *acizilor nucleici*. Topochimic, ele sînt localizate în zonele de contact cu sîngele matern, în cele de depozitarea glicogenului şi în cele de fosforilarea grăsimilor — în t.mpul resorbţiei acestora. Fosfatazele iau parte deci la procesele de resorbţia substanţelor, la transportul prin sinciţiu, cît şi la eliminarea lor. De aceea, ele au fost evidenţiate încă în faza iniţială a dezvoltării trofoblastului. *Fosfataza alcalină* creşte continuu în sinciţiu în timpul gestaţiei, în timp ce fos-

fataza acidă scade. Se consideră că fosfataza alcalină are rol important în transformarea glicogenului în glucoză. Hertig și Adams au pus-o în evidență histochimic, în sinciţiotrofoblast, încă în a 13-a zi de la implantație. Reacția enzimei este negativă în: celulele Langhans, stroma vilozităților și la nivelul vaselor fetale. *Fosfataza acidă* din sinciţiotrofoblast prezintă reacție maximă în luna a 3-a și negativă în placenta la termen. În perioada inițială, reacția acestei enzime este pozitivă și în celulele Hoffbauer Faptul că este prezentă în lizozomii acestor celule, pledează pentru caracterul macrofagic al celulelor Hoffbauer. Cercetări efectuate pe placente tinere, de către G.B. Wislocki și W.E. Dempsey, arată că raportul între fosfataza alcalină și acidă, în sinciţiu, este de 3/1, iar în placenta matură de 5/1. D. Starck găsește cea mai mare activitate la nivelul mitocondriilor, unde raportul ar fi de 3/2. Pe lîngă procesele de fosforilarea grăsimilor în timpul resorbției, fosfatazele intervin și în alte reacții ale metabolismului intermediar, al lipidelor în membrana de schimb placentară. Picăturile de lipide, bogate în colesterol, au proprietăți citochimice asemănătoare steroizilor. Levine susține că există o strînsă legătură între fosfataza alcalină și estrogeni, aceștia din urmă, avînd rolul principal în intensificarea treptată a reacției enzimatice în timpul gestației. Este așa-numita *inducție enzimatică*, de natură hormonală. Reacția acestei enzime este mai crescută în placentă decît în alte organe. Alte cercetări histochimice asupra placentei au demonstrat că, în fazele timpurii ale gestației, cantității crescute de glicogen din placentă îi corespunde o intensă reacție a *glucozo-6-fosfatazei*. Reacția enzimei scade cu creșterea vîrstei sarcinii. Prin coloraţia PAS se evidențiază glicogenul placentar.

Reacții specifice pentru grăsimi și lipoizi sînt prezentate în sincitiotrofoblast, în coloanele celulare ale citotrofoblastului vilozitar, precum și în celulele deciduale.

La nivelul sinciţiului, s-a determinat, histochimic, resorbția și transportul fierului. În citoplasma sinciţială, Fe este legat enzimatic de sistemul citocromilor, cu sediul perinuclear. S-a arătat că un rol important în resorbția Fe îl are și sacul vitelin, care îl utilizează în sinteza de hemoglobină — din hematopoieza extraembrionară.

Histochimic, în placentă s-au cercetat și alte enzime, încercîndu-se să se stabilească unele corelații cu concentrația lor în serul sanguin. Placenta este bogată în sulfataze foarte active, cu rol în sinteza hormonală.

3.2.8.6.6. Stadializarea organogenezei placentei

Stadializarea organogenezei placentei a fost realizată arbitrar și în scop mai mult didactic, de către G.P. Wilkin, după cum urmează:

1. *Perioada previloasă*, cuprinsă între zilele 6 și 13 de la fecundație. În cadrul ei se disting 2 stadii: prelacunar și lacunar.

— *Stadiul prelacunar* corespunde dezvoltării între zilele 6 și 9.

— *Stadiul lacunar*, caracteristic zilelor a 10-a a 13-a.

2. *Perioada viloasă* (vilozitară) corespunde dezvoltării placentei din ziua a 14-a pînă la termen. Ea include: stadiul de elaborare și stadiul de maturitate placentară.

A. *Stadiul de elaborare* sau de *formarea placentei* ține din ziua a 14-a pînă în luna a IV-a și cuprinde 3 etape.

a) etapa corespunzătoare zilelor 14—18, caracterizată prin: *formarea vilozităților primare* și a *spațiului intervilos;*

b) etapa dintre zilele 19 și 21, avînd particular *formarea vilozităților secundare* și a învelișului citotrofoblastic de la nivelul plăcii bazale a părții materne a placentei:

c) etapa cuprinsă între ziua a 22-a și sfîrșitul lunii a IV-a. Ea se caracterizează prin:

— formarea lui *chorion laeve* și *chorion frondosum;*

— formarea cotiledoanelor sau lobilor placentari fetali;

— regresiunea citotrofoblastului vilozitar, corionic și columnar;

— formarea septurilor spațiului intervilos sau septurilor intercotiledonare (cotiledoanele materne).

B. *Stadiul de maturitate placentară* (placenta matură) ține cronologic din luna a 5-a de gestație pînă la naștere.

3.2.8.6.7. Circulația sîngelui în spațiul intervilos și în vasele vilozităților coriale

S-a arătat că spațiul intervilos începe să se formeze concomitent cu vilozitățile primare din *lacunele* sinciţiotrofoblastului. Prin confluența lacunelor, inițial, ia naștere o singură cavitate, tapetată pe întreaga suprafață de sinciţiotrofoblast. Ulterior, odată cu apariția *septurilor*, cavitatea se va compartimenta incomplet, formîndu-se *cotiledoanele* părții materne a placentei, care corespunde *lobilor placentari* ai părții fetale (cotiledoanele fetale). În zilele 11—12 de la fecundație, în urma erodării peretelui vaselor dediduale, sub acțiunea sinciţiului, are loc *revărsarea sîngelui* matern în spațiul intervilos. Circulația sîngelui în acest spațiu începe în zilele 14—15, odată cu des-

chiderea, în partea sa bazală, a *arterelor spiralate* și asigurarea *drenajului venos*. De menționat însă că *prima circulație placentară* devine deplin funcțională în jurul zilei a 21-a, cînd se stabilește legătura între rețeaua vasculară a vilozităților și sistemul cardiovascular al embrionului. Această legătură se realizează prin intermediul vaselor dezvoltate din mezenchimul pedicululuí de fixație, în jurul ductului alantoidian, care devin vasele ombilicale definitive.

• **Sîngele arterial** în circulația uteroplacentară este asigurat de *arterele spiralate* (fig. 137). Ele sînt ramuri din arterele arcuate ale miometrului și, fiind sensibile la hormonii ovarieni, suferă mari transformări în decidua de gestație, încă în faza de preimplantare (vezi decidua). La joncțiunea dintre deciduă și miometru, diametrul lor nu este mai mare de 20 microni, iar peretele arterial posedă încă tunica musculoelastică. Străbătînd placa bazală spre a deschide în spațiul intervilos, arterele spiralate, numite și *artere uteroplacentare*, suferă noi transformări. În primul rînd își pierd tunica musculară, în traiectul lor prin placa bazală, iar diametrul crește considerabil, ajungînd la circa 200 microni. Endoteliul degenerează și el, peretele arterial reducîndu-se la un strat de *material fibrinoid*, care conține cîteva celule necrozate (G.P. Wilkin, 1965). De asemenea este important de subliniat că în prima jumătate a gestației, arterele spiralate sînt *invadate*, în traiectul lor terminal prin placa bazală — dinspre deciduă către lumen —, de numeroase celule (fig. 136). Referitor la originea lor, Boyd și Wislocki (1956) susțin că sînt de natură endotelială, în timp ce Mc Kay (1956) le recunoaște originea trofoblastică. Ele se aseamănă cu celulele gigante endovasculare observate de Orsini la hamster. Boyd și Hamilton împărtășesc părerea că au rol în protecția spațiului intervilos față de presiunile, deseori violente, ale fluxului de sînge arterial din circulația uteroplacentară. Wilkin este de părerea că iau parte la formarea *conurilor de proiecție*, observate uneori la nivelul ostiilor de deschidere a arterelor uteroplacentare în spațiul intervilos. Ele ar constitui dispozitive de reglare a fluxului sanguin la acest nivel. O remarcă interesantă este aceea că peretele venelor de drenaj al sîngelui din spațiul intervilos nu este niciodată invadat de celulele citotrofoblastului. De asemenea, nu s-au observat invazii celulare în restul arterelor peretelui uterin, iar invadarea arterelor spiralate — considerată drept un proces fiziologic de adaptare — încetează în a doua jumătate a gestației, celulele citotrofoblastice fiind transportate de jetul sanguin în spațiul intervilos. Deseori, celulele din peretele arterial au fost confundate eronat cu părți din septuri. Diferit de dilatația pe traiectul terminal, orificiul de deschidere al arterelor în spațiul intervilos este mai strîmt. În privința *numărului* și *dispoziției* ostiilor arteriale, ce se deschid în spațiul intervilos, există controverse. Numărul estimat de Spanner, de 500, este probabil exagerat. Boyd afirmă că ar fi între 180 și 320, iar în ultimul timp se susține că sînt în jur de 100. Dacă datele sînt reale, atunci numărul arterelor uteroplacentare este mai mare decît al cotiledoanelor. În spațiile interviloase, compartimentate în septuri, reprezentînd cotiledoanele materne, ostiile arteriale se deschid mai mult sau mai puțin *central* (fig. 134). Deseori se întîlnește o singură arteră cu deschidere centrală. Acolo unde există un asemenea dispozitiv de deschidere, lui îi corespunde un *spațiu intracotiledonar*, liber de vilozități, ce constituie o *regiune de slabă rezistență* la fluxul pulsatil de sînge arterial matern. Dacă lipsește, atunci nu există o cavitate centrală a cotiledonului. Este vorba de așa-numitul „sistem tambur" placentar. Wilkin afirmă că în placenta la termen, fiecărui sistem tambur îi corespunde cîte o arteriolă spiralată, ce se deschide în centrul sistemului tambur și că ele sînt 80—100 la număr. Tot el spunea că numărul cotiledoanelor (materne), din placenta la termen, corespunde celui al trunchiurilor vilozitare pedunculare (primare). Alți autori susțin că fiecărui cotiledon, din placenta matură și la termen, îi corespunde o singură arteră uteroplacentară, ele fiind estimate la 180—320. Numărul cotiledoanelor nu este dependent de vilozitățile pedunculare, ci de acela al arterelor spiralate. Sîngele țîșnește din artere în spațiul intervilos cu o presiune de 60—80 mm Hg, în *sistem de jet artezian* (Borell), direcționat fără mare dispersie și rapid spre placa corială pe care o atinge (fig. 137). După cercetări *in*

vivo cu cineangiografie, la maimuță, Ramsey, constată că nu toate arterele uteroplacentare funcționează și sînt permeabile în unitatea de timp și că dau jeturi independente unele de altele. De asemenea, el susține, contrar părerii lui Borell, că jetul expulzat din artere este sub formă de picături, ce se împrăștie în spațiul intervilos, și nu ca un sistem de fîntînă arteziană. Din punct de vedere hemodinamic, sîngele este *direcționat* sau *orientat* în sistemul tambur *(drum system)* spre placa corială, deoarece presiunea sîngelui arterial este considerabil mai mare față de cea din spațiul intervilos. Cînd presiunea fluxului arterial scade, se produce *dispersiunea laterală* a sîngelui, iar circulația devine înceată și scaldă întreaga suprafață a sincițiotrofoblastului, permițînd schimburile din membrana interhemală. În acest sens, au fost aduse dovezi, prin cercetări *in vivo* — la maimuță —, injectări cu tuș de China sau prin coroziuni cu rășini sintetice, pe placente expulzate. În spațiul intervilos presiunea sîngelui, în lipsa contracțiilor miometrului, ajunge la 10 mm Hg, iar în timpul contracțiilor este de 30—45 mm Hg. Ramsey afirmă că în contracția miometrială fluxul de sînge este extrem de redus sau chiar abolit.

Hemodinamic, tipul de circulație în spațiul intervilos este rezultatul ultim al descreșterii progresive a gradientului presiunii hidrostatice. *Volumul sîngelui*, la acest nivel, ajunge în placenta la termen la aproape jumătate din volumul total al placentei și, calculat de Wilkin, a fost găsit de 177—265 ml. Regiunea hipocorială a spațiului intervilos, săracă în vilozități, ca și sinusul marginal, a fost numită, de Spanner, *lacul de sînge subcorial*. Spațiul intervilos își mărește volumul cu vîrsta gestației prin depărtarea treptată a plăcii bazale de placa corială. *Debitul arterial* pe minut ajunge, de la 50 ml în săptămîna a 10-a, la circa 600 ml în placenta la termen (Brown și Veali, 1953).

• **Venele uteroplacentare** au fost găsite pe preparatele lui Hamilton și Boyd, pe întreaga suprafață a plăcii bazale și la rădăcina septurilor (fig. 134). Ostiile venoase sînt largi, prezente și la periferie, unde arterele sînt aproape absente. De aici, părerea clasică a drenajului venos prin periferia placentei și prin sinusul marginal, astăzi infirmată, deoarece ostii venoase există în toate cotiledoanele (materne), mai dense spre periferia lor. Numărate de Spanner, au fost găsite circa 170, iar de Franken, 79. Ostiile sînt largi și de *formă conică*. Ele aspiră, odată cu sîngele intervilos, *celulele gigante trofoblastice*, pe care le transportă în circulația venoasă maternă. Prin placa bazală, traiectul venelor este oblic, fiind aproape paralele cu planșeul spațiului intervilos. În timpul contracțiilor miometrului, crește presiunea sîngelui în spațiul intervilos și venele se închid, probabil prin *mecanism de valvă*, prevenind astfel *colapsul spațiilor interviloase*. Este încă disputată relația venelor cu cotiledoanele materne și cu sistemul tambur placentar. În final, ele sînt afluenți ai venelor uterine, iar presiunea sîngelui în ele este de 8 mm Hg, încît sîngele este *aspirat* în patul venos al uterului (fig. 137).

Din punct de vedere anatomic, spațiul intervilos, umplut cu sînge matern, în care proemină arborele vilozitar al părții fetale a placentei — în formă de candelabru a fost comparat de Stieve cu un *sistem labirintic*, iar de către Danesino, cu o largă *anastomoză arterio-venoasă*, interpusă în plin trofoblast, între arterele spiralate sau uteroplacentare și venele uteroplacentare. Din volumul de aproximativ 500 ml al placentei, aproximativ 350 ml este ocupat de vilozități și 150 ml de sîngele matern.

Funcțional, după cele prezentate, se poate sublinia că *circulația sîngelui matern* în placentă sau *circulația uteroplacentară* este *controlată* de diferențele dintre presiunea sîngelui arterial, cea din spațiul intervilos și presiunea sîngelui de drenaj venos.

• **Vasele și circulația sîngelui fetal în placentă.** O primă particularitate a vaselor și circulației sîngelui fetal, despărțit de cel matern prin *membrana interhemală*, este aceea că în placenta matură, cu o suprafață de 25% din cea a cavității uterine, *rețeaua capilară din vilozități* acoperă o suprafață de contact cu sîngele matern de 10—14 m^3. Lungimea totală, a celor 50 milioane de capilare vilozitare (Wilkin și Bursztein, 1957), puse cap la cap, este de aproximativ 50 km. O altă caracteristică o constituie faptul că *presiunea sîngelui în capilarele vilozitare* este mult superioară

presiunii sîngelui din spaţiul intervilos. Ea este explicată de gradientul de presiune înalt dintre arterele ombilicale, care aduc sînge din corpul fetal în vilozităţi şi afluenţii din vilozităţi ai venei ombilicale, ce transportă sîngele spre cordul fetal. Alţi factori care contribuie la menţinerea presiunii ridicate în patul capilar vilozitar sînt: calibrul mare — de 50 milimicroni — al capilarelor sinusoide, lungimea lor de 0,2—0,8 mm şi numeroasele anastomoze transversale scurte dintre ele. În placenta umană matură, presiunea hidrostatică în capilarele vilozitare este cuprinsă între cea din arterele ombilicale (de 48 mm Hg) şi venele ombilicale (de 24 mm Hg). Acest fapt explică, de altfel, turgescenţa normală şi permanentă, *in vivo*, a vilozităţilor şi cordonului ombilical. Menţionăm că diferenţa de presiune crescută, dintre patul capilar vilozitar şi cea a sîngelui din spaţiile interviloase, rămîne constantă în timpul contracţiilor uterine (Margolis şi Orcut, 1960).

• **Reţeaua capilară din vilozităţi** este complexă şi prezintă două teritorii: una, reprezentată de reţeaua capilară superficială şi alta de reţeaua paravasculară. *Reţeaua superficială* provine din trunchiurile arteriale principale şi arteriolare şi diferă după gradul de ramificaţie al vilozităţilor. Convolutele capilare sînt apropiate de stratul sinciţial, între ele existînd un strat foarte fin de ţesut mezenchimal. Capilarele acestei reţele nu pot fi comparate cu canalele capilare continue, cu o singură intrare şi o singură ieşire, din alte ţesuturi. Ele sînt dense şi bogat anastomozate, avînd anastomoze scurte Fiecare are intrarea şi ieşirea sa. *Reţeaua capilară paravasculară* însoţeşte trunchiurile vasculare principale în axul vilozităţilor. În prezent, se consideră că ea are *rol trofic* pentru ţesutul propriu al vilozităţilor.

• **Trunchiurile arteriale principale** sînt ramuri ale celor două artere ombilicale, care vin din arterele iliace interne fetale. Între arterele ombilicale, înainte de a da ramuri care pătrund în placa corială, există o *anastomoză*, descrisă de Hyrtl, cu rolul de a egaliza presiunea sîngelui între cele două teritorii placentare pe care le irigă. Arterele ombilicale dau *ramuri perforante*, care străbat placa corială şi emit *ramurile lobare* ale cotiledoanelor sau lobilor placentari fetali. Ele pătrund în *vilozităţile pedunculare*, după care se divid în ramurile *secundare* şi *terţiare* din vilozităţile omonime şi, în final, dau naştere reţelelor capilare. Din venulele în care drenează reţeaua capilară iau naştere, în sens invers arterelor, *venele terţiare*, *secundare* şi *lobare*, afluenţi ai venei ombilicale.

Debitul sanguin în vasele părţii fetale a placentei este de circa 250 ml/minut.

În final, se poate afirma că întreaga structură a placentei umane este determinată esenţial de dispoziţia sistemului circulator fetal, care, după cum s-a arătat, este de tip lobar, sau cotiledonar, cu particularităţi specifice omului. Corelînd circulaţia în spaţiile interviloase cu cea din reţeaua vasculară vilozitară, despărţite de membrana de schimb, Mossman a încercat să o asemene cu circulaţia în placenta labirintică a altor mamifere, spunînd că şi la om ar fi de *tip paralel* şi *contracurent*. Cercetările lui Wilkin, Ramsey şi alţii nu au confirmat această ipoteză, stabilind că un asemenea dispozitiv este favorabil schimburilor placentare la om. Bartels şi colab. (1962), pe baza cercetărilor lui Wilkin, reuşesc să o reproducă pe model artificial, ajungînd la concluzia că circulaţia sîngelui în placenta umană este de tip superior, faţă de un sistem simplu de difuziune, la om existînd „sistemul de circulaţie multivilos", capabil de concentraţii şi gradiente de presiune, cu flux paralel şi cu aceeaşi direcţie. Astăzi se consideră că fluxul sîngelui matern şi fetal se deplasează mai mult sau mai puţin în direcţii opuse, dar, cercetările par să infirme fluxul contracurent, cel puţin în *placenta primatelor*.

3.2.8.6.8. Funcţiile placentei

Placenta este un *organ temporar* de mediere a schimburilor dintre organismul matern şi cel al embrionului şi fătului, în perioada dezvoltării intrauterine. Existenţa, structura şi funcţiile ei sînt *programate genetic*, aşa cum este programată şi durata de 9 luni a dezvoltării intrauterine. Placenta pune în asociaţie directă fluxul sanguin matern cu cel fetal, care, normal, nu se amestecă, fiind separate prin *membrana interhemală* sau *bariera placen-*

tară, cu o grosime de 0,002 mm, la termen. Datele prezentate în paginile precedente asupra ultrastructurii membranei interhemale demonstrează clar că schimburile transmembranare se pot realiza nu numai prin difuziune simplă, ci și prin mecanisme active, dependente de echipamentul enzimatic al membranei de schimb.

Placenta îndeplinește funcții multiple și complexe care în viața postnatală sînt realizate de organe specifice: *nutritive, respiratorii, hepatice, renale* și *endocrine*. În funcțiile endocrine, ea suplează activitatea *ovarului, adenohipofizei* și chiar a *hipotalamusului*. Placenta reprezintă totodată un *organ de protecție* sau *apărare* împotriva agenților nocivi — cu tendința de a pătrunde în organismul fetal.

Activitatea placentei în toate aceste funcții depinde de mai mulți *factori*, dintre care mai importanți sînt:

1. *suprafața de contact* dintre sîngele matern și fetal sau a *membranei interhemale*, care, după cum s-a arătat, ajunge pînă la 14 m² în placenta matură;

2. *grosimea membranei interhemale*, inițial de circa 0,025 mm, iar în placenta din al 3-lea trimestru, de aproximativ 0,002 mm; în general este vorba de: *structura, calitatea* și *vîrsta* membranei interhemale;

3. *condițiile circulatorii placentare*, cum sînt: *presiunea hidrostatică*, mai mare în patul capilar al vilozităților decît în spațiile interviloase; *debitul sanguin* matern de circa 500—600 ml/minut și cel fetal — din vasele ombilicale — de 250 ml/minut; presiunea *oncotică* a sîngelui matern și fetal;

4. *echipamentul enzimatic* al componentelor membranei interhemale, precum și

5. *natura* și *mărimea moleculelor* transportate.

Membrana interhemală contribuie la realizarea funcțiilor placentare prin trei categorii mari de procese: de *transport sau transfer de substanțe*, de *depozitare* și de *sinteză*. Toate acestea prezintă particularități de specie și se corelează strict cu tipul de placentă.

Transferul de substanțe se efectuează prin *mecanisme* diferite, mai bine cunoscute astăzi. Ele au fost descifrate pentru unele substanțe prin marcare cu izotopi radioactivi, prin stabilirea gradientelor de concentrație în sîngele matern și fetal sau prin cercetări microscopice, histochimice și electronomicroscopice. S-a constatat astfel că o categorie de substanțe se supun legilor fizico-chimice ale difuziunii, în timp ce altele, care se află în concentrații mai mari în sîngele fetal decît în cel matern sînt transportate activ — în sens contrar gradientului de concentrație și deci, cu consum de energie. După precizarea, de mare importanță, că substanțele se comportă diferit, s-a stabilit că cea mai mare variabilitate o prezintă *rata de transport* a substanțelor prin membrana interhemală (fig. 139). O regulă generală stabilită este aceea că substanțele cu greutate moleculară sub 350 se supun, de obicei, legilor difuziunii, iar cele cu greutatea moleculară mare sînt transportate selectiv (Huggett).

Page a clasificat substanțele pe baza semnificației lor fiziologice și a transportului, în 4 grupe. Prima include: *gazele, apa* și *electroliții* — esențiale pentru viață —, cu transport rapid, prin difuziune. A doua cuprinde substanțele nutritive ca: *glucidele, aminoacizii, lipidele* și *vitaminele*, transportate activ. A treia este reprezentată de substanțele care intervin în reglarea activității metabolice, cum sînt: *tiroxina, hidrocortizonul* și *gonadotropina*, care străbat bariera placentară lent și a patra grupă, incluzînd *macromoleculele de importanță imunologică*. La acestea s-a adăugat ulterior, pinocitoza.

Difuziunea simplă este un mecanism de transport prin membrana semipermeabilă, caracteristică, în primul rînd, gazelor respiratorii și, în al doilea rînd, apei și electroliților. Ea are la bază legi fizico-chimice, ca în schimburile dintre sînge și țesuturi și ține de tensiunea parțială a gazelor de o parte și alta a membranei, de sarcina electrică a ionilor, gradientul chimic sau concentrația lor de o parte și alta a membranei interhemale.

Difuziunea facilitată se caracterizează prin transportul rapid de substanțe, dependent și el de gradientul de concentrație. Se realizează, probabil, prin combinarea substanțelor cu molecule transportoare din membrana celulară, după cum se va arăta mai jos pentru unii ioni (fier).

Transportul activ enzimatic se realizează prin combinarea substanțelor cu enzime, procesul de transfer avînd loc cu consum de

energie. El se realizează contrar gradientului de concentrație din sîngele fetal, explicînd astfel concentrația mai mare a unor substanțe în sîngele fetal, ceea ce constituie un avantaj pentru făt. Unele substanțe sînt resorbite, transformate și resintetizate (de exemplu, grăsimile). Enzimele care intervin în transportul activ sînt: fosfataza alcalină și acidă, colinesteraza, enzime glicolitice și proteolitice etc.

Fagocitoza și *pinocitoza*. La om și maimuță, sincițiotrofoblastul prezintă, în primele 3 luni de gestație, proprietăți *fagocitare*, preluînd astfel secreții uterine, celule și debriuni tisulare. Ulterior își pierde această funcție. *Pinocitoza* este procesul submicroscopic de captare și transport placentar de macromolecule, anticorpi și fluide, pe care le transferă în sistemul vacuolar al sincițiotrofoblastului și, mai departe, în sîngele fetal. Unele dintre substanțele preluate prin pinocitoză sînt reținute și metabolizate în citoplasma sincițială.

Transportul intercelular și prin mici canale în membrana bazală poate constitui o cale de traversare a barierei placentare de către celulele sanguine, în special a hematiilor fetale spre sîngele matern sau a leucocitelor și limfocitelor. Acestea din urmă trec în dublu sens, prin migrare trofoblastică, înainte de săptămîna a 14-a și au mare importanță în procesele de toleranță imună. Limfocite cu cromozomi sexuali XY au fost găsite în sîngele periferic matern, fiind folosite în determinarea sexului înainte de naștere (Walkmowska și colab. 1969).

• **Oxigenul și bioxidul de carbon** străbat membrana interhemală prin difuziune simplă, iar *rata de transport* poate fi calculată cu exactitate din *ecuația difuziunii*, stabilită de Fick. În comparație cu schimburile gazoase prin peretele alveolar, care este mai subțire și cu structura mai simplă, *rata schimburilor* în placentă este ceva mai mică, membrana interhemală fiind mai groasă și mai complexă structural (D. Starck, 1975). La aceasta se adaugă metabolismul intensiv al placentei și mai scăzut în pulmoni. În schimb, *afinitatea* pentru O_2 a eritrocitelor fetale este mult mai mare decît a celor materne. Cantitatea de O_2 trasferat sîngelui fetal depinde de următorii factori: diferența dintre presiunea O_2 în sîngele matern și fetal; *debitul sanguin* în spațiul intervilos și cel din vilozități; *grosimea și suprafața efectivă de schimb* a membranei interhemale. În placenta la termen, presiunea parțială a O_2, în spațiul intervilar, este de 35—40 mm Hg, iar a CO_2, de 40 mm Hg. În sîngele fetal, valorile estimate prin determinări în arterele și vena ombilicală sînt de 20 mm Hg pentru O_2 și de 45 mm Hg pentru CO_2. *Gradientul de difuziune* este deci de circa 20 mm Hg pentru O_2 și de 5 mm Hg pentru CO_2. În uter, presiunea parțială a O_2, în sîngele fetal este mai joasă, iar a CO_2 mai ridicată, decît după naștere (Hamilton 1978). Tot prin difuziune simplă poate trece accidental oxidul de carbon (CO), ale cărui efecte toxice sînt bine cunoscute. De menționat că *rata de transport* a gazelor prin placentă poate fi redusă, în primul rînd, prin scăderea debitului sanguin în uter sau în circulația fetală a vilozităților și nu atît prin factorul de difuziune. *Hipoxia fetală* rezultă, mai cu seamă, prin acțiunea factorilor care diminuă *debitul sanguin* în uter sau în circulația fetală din vilozități. Întreruperea de cîteva minute a transportului O_2 (anoxia) spre făt, determină moartea fătului în uter.

• **Apa și electroliții.** Apa, unul din componenții esențiali ai celulei vii, străbate membrana interhemală în dublu sens, prin *difuziune simplă* și cu o *rată* foarte rapidă. Transportul ei pe unitatea de greutate placentară atinge vîrful maxim în săptămîna a 36-a, cînd este de 70 ori mai mare decît în săptămîna a 9-a de la fecundație. În ultimele săptămîni de gestație, transportul apei scade (Flexner și colab., 1948). De remarcat că din punct de vedere cantitativ, prin bariera placentară trece mai multă apă decît este necesară țesuturilor fetale, placenta fiind o sursă importantă și pentru apa lichidului amniotic. În săptămîna a 14-a fătul primește de 20 ori și în săptămîna a 31-a de 3 800 ori mai multă apă decît cea încorporată în propriile-i țesuturi. La termen, cantitatea de apă spre făt și de la făt spre sîngele matern este de 3,5 l pe oră (Scoggin și colab., 1964).

Electroliții trec prin membrana interhemală în mod diferit. Na, K, Mg, clorurile și bicarbonații străbat bariera placentară liber și rapid, fiind în *echilibru osmotic* cu organismul matern. Ei au totuși *rată de transport* proprie. Permeabilitatea placentară este foarte mare pentru Na radioactiv. Ca și P se află în con-

centrații mai mari în organismul fetal, încît trecerea lor are un grad de libertate restrîns față de alți ioni. Rata de transport este maximă în săptămîna a 36-a, cînd este de 70 ori mai mare decît în săptămîna a 9-a. Fe este transportat selectiv, probabil prin difuziune facilitată. Administrat per os la mamă, în 10 minute ajunge în organismul fetal. La om el străbate sincițiul, fiind evidențiat histochimic în jurul nucleilor. De asemenea, a fost găsit între celulele citotrofoblastului — cale de transport intercelulară. În final este preluat de capilarele vilozitare. La carnivore se află numai în anumite regiuni ale citotrofoblastului, pe cînd la porc

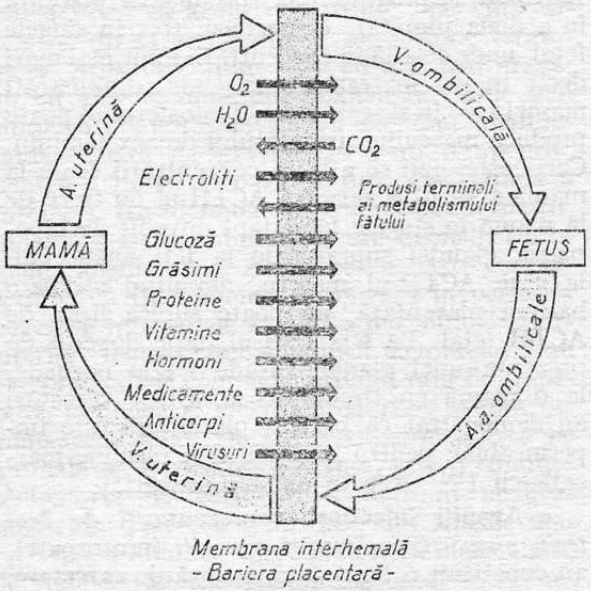


Fig. 139. — Schimburile materno-fetale prin membrana interhemală (din Schumacher).

este preluat și transportat de întreg corionul. Placenta umană concentrează selectiv Fe. Rata de transport a Fe scade în infecțiile materne și crește în hemoragii. Injecțiile intravenoase sau perfuziile de electroliți la mamă pot afecta, în doze prea mari, organismul fetal.

Dintre *substanțele radioactive*, unele, cu perioadă scurtă de înjumătățire (I^{131}) sînt folosite în doze mici în explorarea paraclinică, nefiind nocive. Cele cu perioadă lungă de înjumătățire, ca stronțiul și cesiul sînt periculoase. Stronțiul (Sr^{90}) intră în competiție cu calciul, iar cesiul (Cs^{137}), cu potasiul.

• **Substanțele nutritive.** *Glucidele*, o importantă sursă energetică pentru făt, sînt transportate prin membrana interhemală prin mecanism complex, în mod activ și selectiv. În trimestrul al 3-lea, de sarcină, placenta transportă circa 18 mg glucoză pe minut și pe 1 kg de greutate fetală. În organismul fătului glucoza are un nivel mai scăzut cu 20—30% decît în sîngele matern. Fătul însă, alături de glucoză, conține în proporții de 70—80% *fructoză*, ceea ce înseamnă că placenta transformă glucoza în fructoză. Transformarea glucozei în fructoză la nivelul placentei a fost demonstrată de Huggett, la oaie. O altă parte a glucozei resorbite este folosită de placentă în *sinteza de glicogen*. Glicogenul este deci un produs direct al metabolismului placentar și nu are nici o legătură cu transportul glucidelor. S-a arătat că în fazele inițiale ale gestației, glicogenul este *fagocitat* din secrețiile uterine și din endometru. Placenta umană *depozitează* cantități mari de glicogen, prezența sa suprapunîndu-se histochimic cu reacția fosfatazei alcaline. Cantități mari se află în *sincițiu*, dar și în *citotrofoblastul* vilozitar, bazal și în coloanele celulare citotrofoblastice.

Aminoacizii, *polipeptidele* și *proteinele* străbat și ele bariera placentară prin mecanisme active și complexe. Unele dintre ele sînt folosite ca substanțe nutritive, iar altele intră în componența anticorpilor și antigenelor. Aminoacizii, diferit de glucoză, se află în *concentrații mai mari* în sîngele fetal decît în cel matern. Aminoacizii liberi, celulari, se află în cantități mai mari în placentă, decît în organismul fetal și matern. La făt, aminoacizii constituie substratul în sinteza de proteine, indispensabilă proceselor de creștere. Aminoacizii cu moleculă mică trec liber, dar în cantități neglijabile. Cel mai important mecanism este cel prin „transportori" (cărăuși), realizat în sens contrar gradientului de concentrație cu consum de energie. Transportul este rapid și competitiv între diverși aminoacizi (Christensen și Streicher). Polipeptidele cu moleculă mare și proteinele străbat citoplasma sincițială prin *pinocitoză*. Antigenele și anticorpii trec bariera placentară prin combinație cu transportori sau prin pinocitoză. Transferul de anticorpi de la mamă la făt conferă acestuia *imunitatea pasivă*, cum sînt cei antidifterici și antivario-

lici. Cel mai uşor şi rapid străbat membrana interhemală imunoglobulinele G (Ig G) şi nu trec Ig A şi Ig. M Acestea din urmă dacă se găsesc la făt, se consideră că ar fi produse fetale proprii. Bariera placentară este străbătută de anticorpii anti-Rh (vezi, „Imunologia dezvoltării intrauterine", pag. 252). O situaţie particulară o prezintă *fenilcetonuria*. Ea este o boală metabolică, ce se caracterizează prin perturbarea degradării metabolice a fenilalaninei, avînd ca urmare creşterea concentraţiei ei în sînge. Faptul că manifestarea clinică nu apare în viaţa prenatală se datorează transferului de fenilalanină prin placentă, de la mamă la făt. În acest fel ea nu atinge niciodată o concentraţie toxică în sîngele fetal, iar boala se manifestă numai după naştere.

Lipidele se aseamănă din punct de vedere al transportului prin placentă cu cel de la nivelul intestinului subţire. În sinciţiu, grăsimile sînt transformate în acizi graşi şi glicerină, după care sînt resintetizate. Unii acizi graşi specifici sînt transportaţi ca atare în organismul fetal, în timp ce colesterolul, trigliceridele şi fosfolipidele nu trec prin bariera placentară (Page, 1981). Lipoizii iau parte la sinteza hormonilor steroizi în sinciţiotrofoblast. Mecanismul de trasfer este cel prin transporturi sau micropinocitoză. Faptul că în vena ombilicală concentraţia lipidelor este mai mare decît în arterele omonime pledează pentru sinteza lor placentară. Probabil, unele dintre ele sînt sintetizate în sinciţiotrofoblast din glucide. Placenta sintetizează colesterol.

• **Vitaminele** străbat membrana interhemală, cele mai multe liber. Rata de transport este condiţionată de natura lor hidro- sau liposolubilă. Unele vitamine sînt depozitate în placentă. Vitamina C este prezentă în sinciţiotrofoblast şi stroma vilozităţilor coriale, în timp ce vitamina A se află în vilozităţi. Vitamina A liposolubilă se găseşte în concentraţii mai mici în sîngele fetal decît în cel matern pe cînd vitamina D este mai concentrată la făt. Aceasta sugerează transportul activ al acesteia în sens contrar gradientului de concentraţie şi deci, cu consum, de energie. Placenta mai conţine vitaminele B şi E, care participă la metabolismul placentar.

• **Produşii de catabolism** reflectă *funcţia excretorie* a placentei. CO_2 difuzează mai rapid decît O_2. Ureea, creatina şi creatinina străbat membrana interhemală prin difuziune simplă. Eliminarea produşilor metabolismului azotat nu este dependentă de ţesutul nefrogen fetal, deoarece copiii cu agenezie renală bilaterală sînt aparent normali (Hamilton). Bilirubina din plasma fetală este aproape în totalitate sub formă neconjugată, fiind insolubilă în apă. Ea trece membrana de schimb prin difuziune, probabil mai lent. Bilirubina, conjugată din sîngele matern nu trece prin bariera placentară în sîngele fetal.

• **Hormonii.** Dintre hormoni, tiroxina şi triiodotironina străbat liber bariera placentară. Estriolul şi progesterona, produşi de placentă în a doua jumătate de sarcină, trec în sîngele fetal, unde se află în concentraţii mult mai mari decît în cel matern. Androgenii administraţi mamei trec în sîngele fetal. Testosteronul poate produce masculinizarea fătului de sex feminin. Corticosteroizii se află în concentraţii egale la mamă şi fătul la termen. ACTH-ul nu trece de la mamă în sîngele fetal fapt dovedit de hipoplazia glandei suprarenale la feţi anencefali, la care ACTH-ul matern, neputînd străbate bariera placentară, nu poate suplea lipsa de ACTH fetal. La fel, TSH-ul, fapt dovedit de prezenţa unei glande tiroide fetale normale, la o mamă cu tireotoxicoză. Unele cercetări au demonstrat că bariera placentară este impermeabilă, pentru insulină, deşi insulina marcată cu I^{131} trece în ambele sensuri.

• **Agenţii infecţioşi,** reprezentanţi de *bacterii, virusuri* şi anumiţi *paraziţi* (protozoare), au constituit o temă permanentă de cercetare, deoarece unii dintre ei prin acţiune directă, alţii prin produşi toxici (toxine), pot determina fetopatii, malformaţii congenitale sau chiar moartea fătului în uter. Mecanismul de acţiune însă nu este deplin elucidat. Uneori diseminarea lor hematogenă se însoţeşte de îmbolnăvirea mamei, iar toxinele afectează organismul embrionului şi fătului. Alteori, mama, purtătoarea unui virus sau alt agent patogen poate să-l transfere fătului, fără ca ea să prezinte manifestarea clinică a bolii (Potter), cum este, de exemplu, toxosplasmoza, cauză de fetopatie gravă, fără manifestări materne. Pentru unii germeni placenta constituie într-adevăr o barieră. Alţii ca: virusul rubeolei, *treponema pallidum*, citomegalovirusul, virusurile Cox-

sakie, spirochetele, străbat bariera placentară. În funcție de stadiul dezvoltării, dau naștere la malformații congenitale sau fetopatii. Gravitatea afectării fetale este cu atît mai mare cu cît acționează în fazele mai timpurii ale dezvoltării intrauterine. Spirochetele pătrunse în sîngele fetal produc deseori moartea fătului și rareori malformații congenitale (vezi „Cauzele malformațiilor congenitale".).

● **Agenții medicamentoși** sau drogurile străbat membrana interhemală în mod diferit. Drogurile cu greutatea moleculară mică trec prin difuziune simplă, iar cele cu greutate moleculară de peste 1000, foarte lent, prin mecanism activ. Unele droguri sau metaboliții lor pot acționa ca agenți terapeutici, pe cînd altele — direct sau indirect, au acțiune teratogenă. Această acțiune este cu atît mai gravă, cu cît sînt administrate mamei în fazele mai timpurii ale gestației, ca de exemplu, thalidomida. Luată de gravide în scop terapeutic, pentru a liniști tulburările din faza inițială a sarcinei, thalidomida a produs malformații, îndeosebi ale membranelor, sau dismelii (focomelie, amelie etc.). Astăzi se cunoaște cu preciziune că thalidomida acționează în perioada cuprinsă între zilele 28—42 a dezvoltării intrauterine, tocmai cînd se edifică membrele. S-au elaborat tabele complexe privind rata de transport, acțiunea și efectul drogurilor asupra organismului fetal. De altfel, experimentarea pe animale de laborator, gestante, este o condiție obligatorie de verificare a acțiunii medicamentelor. Trecerea unui drog din sîngele matern în cel fetal, pe lîngă greutatea moleculară, depinde de debitul sanguin placentar și de concentrația sa la mamă. Hipnoticele, analgezicele și anestezicele străbat liber și rapid bariera placentară. Ele nu au acțiune teratogenă, dar cu excepția anestezicelor locale, provoacă deseori depresiune respiratorie sau circulatorie fetală. Dintre anticoagulante, heparina, nu are efecte la făt, în schimb, derivații cumarinei, pot produce chiar moartea fătului prin accidente hemoragice. Sulfamidele și penicilina trec rapid prin bariera placentară și nu produc efecte toxice. Streptomicina însă poate determina surditate fetală uneori, iar tetraciclina, întîrzierea erupției dentare. Cloramfenicolul trece lent prin membrana de schimb și nu are efecte toxice. Tranchilizantele ajung rapid în sîngele fetal; unele sînt toxice hepatice (fenotiazinele), iar altele pot determina tulburări circulatorii. Miorelaxantele, în doze mari și în faze timpurii, pot produce malformații musculoscheletice (Tubocurarina).

3.2.8.6.9. Hormonii placentari

S-a arătat că placenta este un important *organ endocrin*, care suplează funcția endocrină a ovarului, adenohipofizei și chiar a unor factori *releasing* hipotalamici. După structura chimică, hormonii sintetizați de placentă sînt de două categorii: *hormoni proteici* și *hormoni steroizi*. Din prima categorie fac parte:

— coriogonadotropina (HCG = *human chorionic gonadotropin);*

— somatomamotropina crionică umană (HCS = *human chorionic somatomamotropin)* sau hormonul lactogen placentar (HPL = *human placental lactogen);*

— tirotropina corionică umană (HCT = *human chorionic tyrotropin);*

— corticotropina corionică umană (HCC = *human chorionic corticotropin)* sau ACTH placentar.

Hormonii steroizi placentari sînt reprezentați de:

— progesteron și

— estrogeni

● **Coriogonadotropina** (HCG) este un hormon secretat de sincițiotrofoblast și citotrofoblast, odată cu formarea acestora. Secreția sa a fost demonstrată experimental în culturile de celule citotrofoblastice. Locul de secreție a fost precizat prin bazofilia pronunțată din jurul nucleilor sincițiotrofoblastului, cît și cea a celulelor Langhans din insule și septurile spațiului intervilos (Bargmann, 1957), Este interesant de semnalat că producerea acestui hormon în cantități mari de către placentă, nu se întîlnește la cele mai multe mamifere. Pînă recent a fost demonstrat doar la om, unele maimuțe și la girafă. La om, încă în 1937, Kido a reușit să transplanteze trofoblast uman în camera anterioară a ochiului de iepure, punînd în evidență eliminarea ei prin urina acestuia. Injectarea de urină colectată de la iepurele cu transplant, la altă iepuroaică adultă, a dat reacția Friedman-Bronha pozitivă *(vide*

infra). Din punct de vedere chimic coriogonadotropina este o glicoproteină care diferă de gonadotropinele hipofizare, FSH și LH, acestea fiind de natură peptidică, dar are acțiune asemănătoare: *foliculostimulantă* și *luteinizantă*. La coriogonadotropină predomină acțiunea ei *luteinizantă*, de unde rolul său foarte important în *menținerea* corpului galben de sarcină, în primele 3 luni, perioadă în care acesta secretă intens progesteronă și estrogeni. Coriogonadotropina prezintă două subunități: alfa și beta, subunitatea alfa fiind responsabilă de acțiunea ei biologică. Excreția ei în proporție redusă de 1/10, prin urina maternă, sub formă de *prolan* (prolanurie) apare încă în ziua a 9-a de la fecundație, cînd valoarea ei plasmatică este de 0,1 U.I./ml. Odată cu creșterea rapidă a secreției HCG, scade secreția gonadotropinelor hipofizare. Valorile LH în sîngele matern sînt sub 25 U.I./ml, în timp ce concentrația HCG crește în ritm pronunțat. Concentrația plasmatică și excreția urinară a coriogonadotropinei prezintă același profil în cursul sarcinii. În sîngele matern ea ajunge odată cu stabilirea circulației sanguine în lacunele trofoblastice. În săptămînile 6—10 secreția de HCG atinge vîrful maxim de 120 U.I./ml de plasmă, influențînd direct activitatea corpului galben de sarcină, prin creșterea secreției acestuia de progesteronă și estrogeni. Din săptămîna a 10-a secreția ei începe să scadă și se menține la nivel scăzut pînă la termen. În cursul evoluției sarcinii, în săptămîna a 33-a, pe curba HCG poate să apară, uneori un vîrf secundar de creștere a secreției. De menționat că, prin acțiunea asemănătoare cu a gonadotropinelor hipofizare, HCG influențează pozitiv spermatogeneza, fapt pentru care se administrează la bărbați în oligospermie și criptorhidie. În mola hidatiformă și corioepiteliom, secreția HCG devine enormă, ajungînd la excreția urinară în cantități de 100 000 — 4 milioane U.I./24 ore. Prin acțiunea luteinizantă foarte pronunțată, la nivelul corpului galben are loc o intensă proliferare celulară, determinînd uneori apariția de formațiuni chistice ovariene.

Profilul secreției, mai sus prezentat, explică testarea HCG în: diagnosticul precoce de sarcină, diagnosticul molei hidatiforme și corioepiteliomului (tumori ale trofoblastului), precum și în supravegherea sarcinilor cu risc crescut.

Metodele de determinare a secreției de HCG, începînd din ziua a 10-a de la fecundație, sînt: biologice chimice, fizico-chimice, imunologice și radioimunologice. Ele folosesc sîngele matern sau, obișnuit, urina recoltată în 24—48 ore. În fazele mai avansate de sarcină se pot realiza determinări și în lichidul amniotic.

Metodele biologice folosite în diagnosticul precoce de sarcină se bazează pe modificările induse de HCG asupra organelor genitale feminine și masculine.

În reacția *Ascheim-Zondek*, se injectează la șoricioaică impuberă cîte 0,5 ml urină sau ser sanguin matern de 3 ori pe zi, timp de 2 zile. După 4 zile, se cercetează dacă s-au dezvoltat ovarele și au apărut foliculi ovarieni maturi, corpi galbeni, uterul mărit, situație în care reacția este pozitivă.

Reacția Friedman—Bronha cercetează la iepuroaice adulte, de 3 luni, la care în vena marginală a urechii se injectează 5—7 ml urină. Dacă după 48 ore au apărut foliculi hemoragici în ambele ovare, reacția este pozitivă.

Reacția Galli-Mainini urmărește acțiunea HCG asupra spermatogenezei, la broască. După injectare în sacul limfatic dorsal al unui mascul, urină de gravidă, la circa o oră se caută în urina din cloacă spermatozoizii, care, dacă sînt prezenți dau reacția pozitivă.

Metodele chimice au la bază determinări colorimetrice, iar cele *fizico-chimice* sînt măsurători: fluorometrice, cromatografice sau tehnica dublei diluții izotopice — foarte sensibilă și specifică, folosită în special cînd cantitățile prelevate sînt infime.

Metodele imunologice sînt mai fidele și tind să ia locul celor biologice. Ele au fost introduse, în 1966, de Wide și Gemzell și se bazează pe proprietățile antigenice ale proteinei din structura hormonului. Cele mai sensibile, dar mai laborioase, sînt metodele radioimunologice. Prin ele se pot detecta cantități de hormoni de ordinul nanogramelor și picogramelor ($1\ ng = 10^{-9}\ g$, $1\ pg = 10^{-12}\ g$). În toate aceste determinări trebuie să se țină seama de eventuale tratamente hormonale urmate și în special de funcția rinichiului în concentrarea hormonului în urină. De aceea, metodele de mai sus se însoțesc deseori de determinarea creatininei în urina colectată, ținîndu-se seama că valoarea ei normală este de $1{,}10 \pm 0{,}40$ g/24 ore. Este necesară totodată repetarea probei și realizarea curbei rezultatelor obținute. Rezultatele fals-pozitive se întîlnesc în cazuri de: proteinurie, hematurie, corticoterapie, tratament cu progestative sau concentrații mari de IgM.

● **Somatomamotropina corionică** (HCS) sau *hormonul lactogen placentar* (HPL) este de natură proteică și se aseamănă din punct de vedere imunologic cu hormonul de creștere hipofizar (STH). Este produs de sincițiotrofoblast din săptămînile 5—6, cînd nivelul plasmatic este de 0,1 mg/ml; secreția sa crește foarte mult în al 3-lea trimestru de gestație

și dispare foarte repede din sînge, după naștere. Valorile plasmatice sînt: în săptămîna a 16-a, 1 mg/ml; săptămîna a 2-a, 5 mg/ml, iar în săptămînile 36—40, de 6—7 mg/ml (C.R. Benson, 1980). În trimestrul trei placenta produce 1 g HPL/24 ore. Hormonul are acțiune mamotropă și lactogenă, dar mulți nu-l acceptă ca HCS. El dezvoltă și pregătește glanda mamară pentru lactație. Acțiunea sa mamotropă este însă foarte slabă în comparație cu cea a prolactinei hipofizare. Cea mai mare cantitate de hormon este metabolizată în ficat și foarte puțin este eliminat prin urina maternă. HPL se evidențiază în plasmă prin metode radioimunologice și valorile sale dau indicii importante asupra *funcției placentare*. Hormonul este secretat în cantități variabile, ca și coriogonadotropina, în mola hidatiformă și corioepiteliom. Concentrația sa ar varia invers cu malignitatea acestor tumori troboflastice. Recent, se susține că somatomamotropina corionică stimulează lipoliza, inhibă gluconeogeneza și poate avea o importantă acțiune anabolizantă asupra mamei și fătului. Totuși, ea poate fi parțial responsabilă de natură diabetogenă a sarcinii. De asemenea, HCS are acțiune sinergică cu hidrocortizonul și insulina, asupra componentei secretorii a glandei mamare (efectul lactogen). Hormonul lactogen placentar prezintă ca *indicații* pentru determinare în sîngele matern, în: sindroamele vasculo-renale, diabet, hipotrofia fetală și suferința fetală cronică. După săptămîna a 30-a, concentrațiile plasmatice sub 4 mg/ml arată că fătul este în pericol.

● **Tirotropina corionică** (HCT) este un hormon placentar, considerat a îndeplini o acțiune stimulatoare tiroidiană, în fazele timpurii ale sarcinii normale, fiind secretată și în sarcinile molare. Unii cercetători susțin însă că această acțiune ar aparține coriogonadotropinei (C.R. Benson, 1980).

● **Corticotropina corionică** (HCC) sau ACTH-ul placentar nu este recunoscut ca hormon placentar de toți autorii.

● **Progesterona** este hormonul steroid secretat din primele zile și săptămîni de sarcină și poate fi evidențiat în plasma sanguină și urina maternă. În primul trimestru este produsă de corpul galben de sarcină, iar în trimestrele 2 și 3 numai de placentă. Extirparea ovarelor în ultimele două trimestre nu este urmată de întreruperea sarcinii. Progesterona este sintetizată și secretată de sincițiotrofoblast, din *colesterolul* preluat activ din sîngele matern al spațiilor interviloase. În sinteza sa nu sînt necesari precursori de origine fetală, ca în cazul estrogenilor placentari, dovadă fiind și faptul că progesterona este produsă chiar după moartea fătului în uter. La jumătatea perioadei de gestație progesterona este secretată în cantitate de 75 mg/24 ore, iar la termen, 100—300 mg/24 ore. Excreția urinară a metabolitului său principal, *pregnandiolul* sau *pregnandioluria*, crește progresiv, fiind de 5 mg/24 ore, în fazele inițiale și de 40—50 mg/24 ore în sarcina la termen. În plasmă nivelul său este scăzut, deoarece progesterona este metabolizată rapid sau difuzează în corpul fetal. Concentrația sa, în fazele timpurii ale gestației, în *sîngele periferic matern*, este de 10—25 ng/ml (1 ng = 10^{-9}g), în timp ce în *sîngele venos uterin* este de 400—500 ng/ml. Către termen, ajunge la 150 ng/ml în sîngele periferic și 1 200—1 800 ng/ml în sîngele venos uterin. Aceasta demonstrează sinteza progesteronei numai de către placentă, în ultimele două trimestre. De menționat că la termen, înainte de naștere, secreția de progesteronă scade brusc, în timp ce secreția de estrogeni placentari continuă. Determinarea pregnandioluriei dă indicii asupra *dezvoltării* și *funcției placentei*. Ea nu prezintă importanță pentru evaluarea prognosticului de risc fetal.

● **Estrogenii** sînt hormoni steroizi care includ: *estradiolul*, *estrona* și *estriolul*, ultimul fiind important pentru evaluarea eliminării sale urinare și aprecierii dezvoltării fătului în uter. Ei sînt produși în cantități mari de sincițiotrofoblast, concentrația lor fiind proporțională cu creșterea în greutate a placentei. În primele săptămîni de sarcină sînt secretați și de corpul galben ulterior principala sursă fiind placenta. Hormonii estrogeni stimulează dezvoltarea și înmulțirea celulelor miometrului și ale țesutului conjunctiv uterin. La termen cînd secreția de progesteronă încetează, estrogenii sensibilizează musculatura uterină la acțiunea ocitocinei, declanșîndu-i astfel travaliul de expulzia fătului. În sinteza hormonilor estrogeni, placenta nu este un organ endocrin complet, deoarece nu pot fi produși direct din substanțe simple, cum sînt acetatul

și colesterolul. Sinteza lor în sinciţiu foloseşte *precursori* ai steroizilor, de origine maternă şi fetală. Estradiolul este format din dehidroepiandrosteronul matern şi fetal. Estrona este produsă de placentă. Estriolul este sintetizat din 16-alfa-hidroxi-dehidroepiandrosteron, de origine fetală. Contribuţia fetală la formarea estriolului este foarte importantă din săptămînile 12—14 de gestaţie, precursorul său provenind în cantităţi semnificative din glanda suprarenală a fătului, a cărei organogeneză are loc în săptămînile 10—12. Dacă fătul este scos din uter, iar placenta rămîne *in situ*, nivelul estriolului urinar scade considerabil. Cei mai mulţi estrogeni din sînge şi urină se află sub *formă inactivă*, fiind conjugaţi cu acidul glucuronic (glucuronoconjugaţi).

Normal, în fazele timpurii, cantitatea de *estriol excretat prin urină* este de 1—2 mg/24 ore. Ea ajunge la 30—40 mg/24 ore (estrioluria), în sarcina la termen. În *sîngele periferic, cantitatea totală* de hormoni estrogeni este: în *săptămîna a 12-a*, de 7—8 ng/ml; *săptămîna a 28-a*, de 70 ng/ml; *săptămîna a 36-a*, 115 ng/ml şi în *săptămîna a 40-a* de 165 ng/ml. Din acestea — în ordinea săptămînilor enumerate, valorile estronei (E_1) sînt: 2 ng/ml, 38 ng/ml, 45 ng/ml şi 55 ng/ml la termen; *estradiolul* (E_2): 2 ng/ml, 7 ng/ml, 10 ng/ml şi 12 ng/ml — la termen; estriolul (E_3): 3 ng/ml, 28 ng/ml, 60 ng/ml şi 100 ng/ml — în sarcina la termen. *Indicaţiile determinării estrogenilor*, în special a *estriolului*, sînt următoarele: sindroamele vasculorenale, diabet, insuficienţă respiratorie severă, cardiopatii grave, anemii severe, hipotrofia fetală, izoimunizarea Rh gravă, sarcina prelungită, primiparele în vîrstă, malformaţii uterine, fibromul şi sarcina.

3.2.8.6.10. Date sumare de anatomie macroscopică şi cantitativă a placentei umane

S-a arătat că placenta umană este de *tip decidual, discoidală, hemocorială* şi *viloasă*.

Dimensiuni:

— Diametrul placentei mature este de 150—200 mm.

— Grosimea la termen = 20 mm.

— Greutatea, circa 500 g.

— Suprafaţa de schimb a vilozităţilor = 14 m^2.

— Spaţiul intervilos ocupă, din volumul total al placentei = 25%.

— Grosimea membranei interhemale, la începutul gestaţiei este de: 0,025 mm, iar la placenta matură = 0,002 mm.

— Diametrul vilozităţilor: lunile I—II = 140 microni; luna a V-a = 70 microni; luna a VIII-a = 50 microni.

Raportul: ţesut conjunctiv/trofoblast = 65:35.

— Raportul nucleo-citoplasmatic în trofoblast = 1:1,13.

— Volumul total al citotrofoblastului din insule şi placa bazală, în placenta la termen = 2 cm^3 (după Hormann, Ortmann, Strauss, Wilkin).

Poziţia placentei *(Variationes situs)* raportată la pereţii uterului şi locul unde s-a realizat implantaţia poate fi: *dorsală — situs dorsalis*, cel mai frecvent; *ventrală — situs ventralis*, corespunzînd peretelui anterior al uterului; *laterală — situs lateralis; fundică — situs fundalis* şi *cervicală — situs cervicalis* sau *previus (praevia)* (fig. 140). S-a mai descris şi *situs cornualis*, dar acesta nu este omologat în *Nomina Embryologica*. Dintre toate aceste poziţi enumerate, placenta cervicală sau *praevia* este considerată un tip patologic de inserţie placentară, deoarece obturează total sau parţial orificiul intern al colului uterin şi produce *mari complicaţii hemoragice* în trimestrul trei de sarcină şi la naştere. Ea este întîlnită cu o frecvenţă medie de 1% şi în funcţie de gradul de obstrucţie a ostiului intern al colului uterin poate fi: *placenta praevia centrală* (10—15% din cazuri): *placenta praevia parţial centrală* (15—20%); *placenta praevia marginală* (20—30%); şi *placenta praevia laterală* (40—50%) cu marginea placentei la circa 2 cm de orificiul intern al colului.

În cazuri *anormale*, vilozităţile coriale pot pătrunde adînc în peretele uterului, formînd: *placenta acreta*, în care vilozităţile ajung în apropierea miometrului; *placenta increta*, cînd pătrund în miometru şi *placenta percreta*, în care trec de miometru, ajungînd pînă la peritoneul uterin.

Forme anormale de placentă. Forma normală a placentei umane este discoidală, de unde şi numele de *placenta discoidea*. De la această formă pot exista numeroase abateri sau variaţii *(Variationes formae)*, în *Nomina Embryologica* fiind înscrise următoarele: *placenta accessoria annularis, bidiscoidea, bilobata (bipartita)* şi *trilobata (tripartita), circumvalata, duplex, fenestrata, lobata, lunata, marginata,*

membranacea, multilobata, multiplex, reflexa, reniformis, velamentosa şi *placenta zonaria.*

Variaţiile de fixare a cordonului ombilical (Variationes fixionis funiculi) sînt trei mai importante: *fixionis centralis, fixionis marginalis* şi *fixionis velamentosa* (vide infra).

nivelul deciduei bazale, unde, încă înainte de naştere, prin degenerare tisulară, s-a produs o zonă de demarcaţie (spaţiu de clivaj). Ruperea vaselor sanguine în timpul dezlipirii dă naştere, mai întîi, hematomului retroplacentar. După expulzia placentei prin contracţia mio-

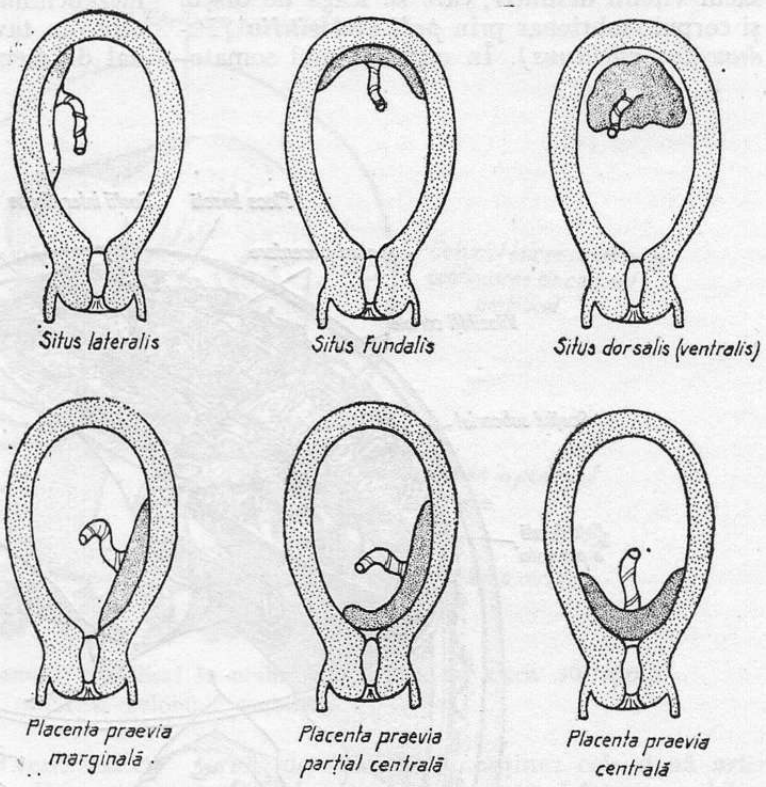


Fig. 140. — Variante de poziţie ale placentei *(variationes situs).*

Placenta la naştere este expulzată din uter împreună cu *membranele fetale;* amnios, corionul cu decidua parietală şi *cordonul ombilical.* Normal, expulzia placentei (delivrenţa) se produce prin contracţiile miometrului, la 20—30 minute, după a nou-născutului. *Faţa fetală* a placentei este netedă şi lucioasă, deoarece placa corială este învelită de amnios (fig. 141). Pe această faţă se află inserţia cordonului ombilical. *Faţa maternă* sau bazală este subîmpărţită în 15—40 de cotiledoane, ce corespund lobilor placentari. Cotiledoanele sînt separate de mici şanţuri, cărora, în profunzime, le corespund septurile *(septa)* spaţiului intervilos. Datorită rupturilor vasculare din timpul dezlipirii placentei, faţa maternă este acoperită cu sînge. Dezlipirea placentei se produce la

metrului, uterul îşi micşorează volumul şi prin închiderea vaselor rupte, diminuează pierderea de sînge. Resturile placentare în uter sau scăderea forţei de contracţie a miometrului pot determina noi hemorgii. După naştere *(Puerperium)*, într-o perioadă de 6—8 săptămîni, organele genitale materne îşi revin la forma şi funcţia lor dinaintea gestaţiei .

3.2.8.7. Cordonul ombilical
(Funiculus umbilicalis)

Cordonul ombilical este formaţiunea de legătură anatomo-funcţională dintre placentă şi făt. Formarea sa începe timpuriu, odată cu apariţia celomului extraembrionar (stadiul de blastocist trilaminar).

În acest stadiu se individualizează mai întîi **pediculul de fixație** *(Pedunculus connexens)*, care este puntea de legătură mezenchimală dintre mezoblastul extraembrionar splanchnopleural și cel somatopleural, acesta din urmă formînd corionul. Concomitent se edifică și sacul vitelin definitiv, care se leagă de discul și corpul embrionar prin *pediculul vitelin (Pedunculus vitellinus)*. În mezenchimul somatopleural al pediculului vitelin sînt cuprinse *vasele viteline (Vasa vitellina)* și *ductul vitelin (Ductus vitellinus)*, care leagă sacul vitelin de intestinul mijlociu *(Mesenteron)*. Pediculul de fixație, situat la extremitatea caudală a discului embrionar, include, în țesutul său mezenchimal, *ductul alantoidian*, care ia naștere din tavanul sacului vitelin definitiv, caudal de membrana cloacală. Din mezenchimul

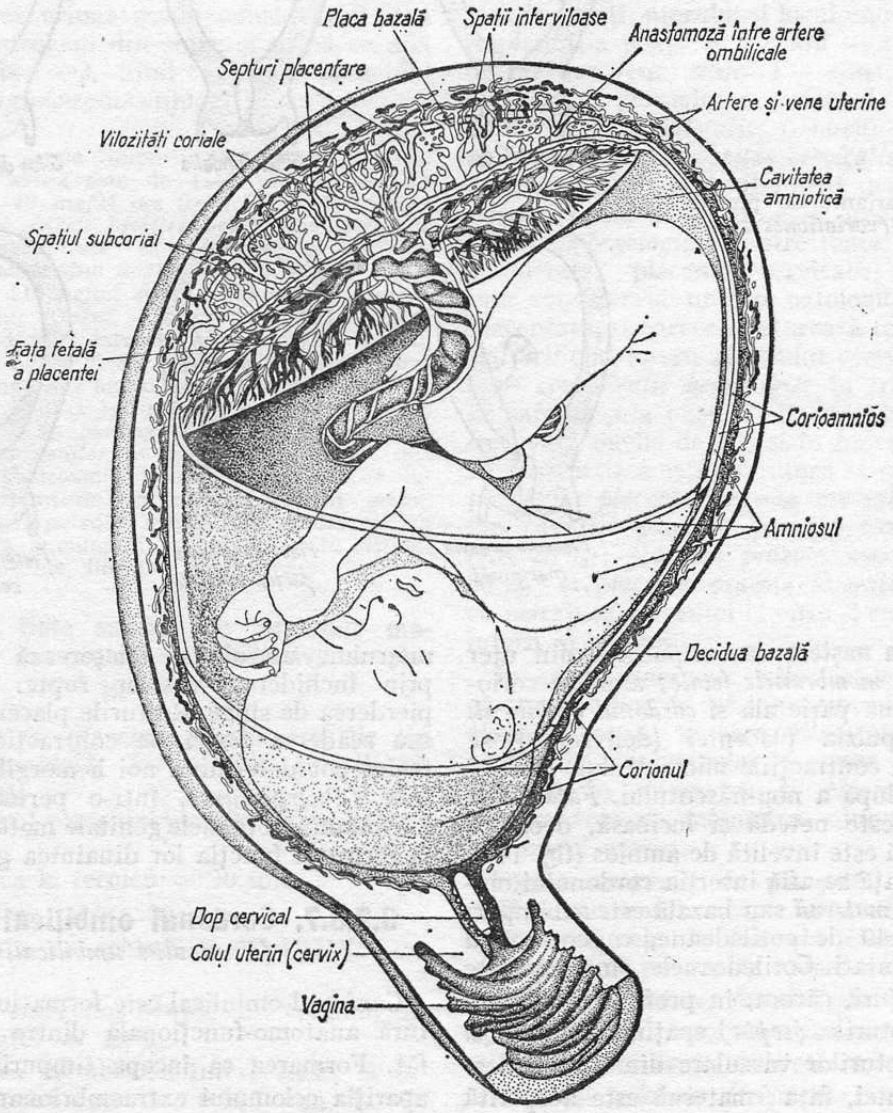


Fig. 141. — Fătul uman în uter, placenta și membranele fetale la termen (după H. Gray).

pediculului de fixaţie se diferenţiază, în jurul ductului alantoidian, vasele, care la alte specii se numesc alantoidiene, iar la om, *vase ombilicale*. Iniţial, aceste vase sînt de tip capilar şi stabilesc legătura la un capăt cu vasele coriale şi cele din vilozităţi, diferenţiate şi ele

Din fuziunea şi înmănuncherea pediculului de fixaţie cu pediculul vitelin, realizată, după cum s-a amintit, de expansiunea amniosului, se formează **cordonul ombilical definitiv** *(Funiculus umbilicalis)*, bine individualizat, încă la embrionul de 12 mm. Acesta este învelit, la ex-

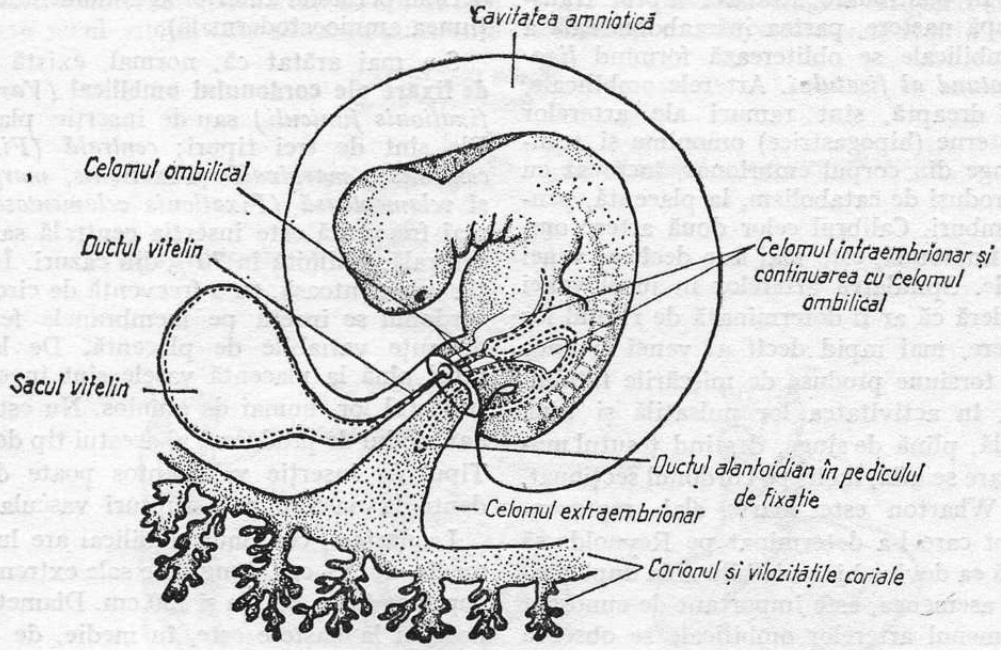


Fig 142. — Formarea cordonului ombilical la embrionul uman de circa 10 săptămîni şi celomul ombilical.

între timp, iar la capătul opus, se continuă cu sistemul vascular intraembrionar. Prin creşterea în volum şi expansiunea treptată a amniosului, celomul extraembrionar dispare, iar pediculul vitelin, ale cărui vase încep să regreseze, împins de amnios, fuzionează cu pediculul de fixaţie. Arterele viteline, în porţiunea lor intraembrionară, iau parte la formarea a. mezenterice superioare, iar venele viteline, la dezvoltarea sistemului port hepatic. Concomitent, începe şi regresiunea sacului vitelin. Corpul embrionar, crescînd mult în lungime, datorită ritmului foarte rapid de dezvoltare a peretelui dorsal al turnchiului, se curbează cranio-caudal, luînd forma literei „C", cu concavitatea orientată ventral (fig. 142). Prin acest proces, pediculul de fixaţie se deplasează ventral, ductul alantoidian ajungînd pe faţa ventrală a corpului embrionar, cranial de membrana cloacală, fuzionat cu pediculul vitelin.

terior, de amnios şi conţine: cele două *artere ombilicale* stîngă şi dreaptă *(Arteria umbilicalis)*, cu traiect spiralat în jurul *venei ombilicale (Vena umbilicalis)*, *ductul vitelin* şi *sacul vitelin* (fig. 142). Acesta din urmă, pe cale de regresiune, este situat sub amnios, în regiunea de inserţie placentară a cordonului ombilical, numit şi corp oval. Toate formaţiunile cordonului sînt incluse în masa de *ţesut mucoid sau gelatinos (Textus mucoideus connexens)* numit clasic şi *gelatina Wharton*, care conţine rare celule mezenchimale (fig. 143). În axul acestui ţesut mucoid se mai poate găsi un cordon epitelial discontinuu, vizibil microscopic, care este *vestigiul* părţii ombilicale, obliterate, a ductului alantoidian, partea sa intraabdominală formînd uraca (vezi „Alantoida", pag. 205). De menţionat că, iniţial, există 2 vene ombilicale, ce duc sîngele în sinusul venos al inimii, dar în cursul dezvoltării, vena ombilicală

dreaptă regresează și dispare, încît vena ombilicală stîngă, care rămîne, devine *venă ombilicală definitivă*. Ea duce sîngele oxigenat și încărcat cu substanțe nutritive de la placentă spre sinusul venos al cordonului embrionar, trecînd prin ficat, pe care îl alimentează cu sînge și în continuare străbate septul transvers. După naștere, partea intraabdominală a venei ombilicale se obliterează formînd *ligamentul rotund al ficatului*. Arterele ombilicale, stîngă și dreaptă, sînt ramuri ale arterelor iliace interne (hipogastrice) omonime și tranportă sînge din corpul embrionar, încărcat cu CO_2 și produși de catabolism, la placentă, pentru schimburi. Calibrul celor două artere ombilicale, împreună, este mai mic decît al venei ombilicale. Spiralarea arterelor în jurul venei se consideră că ar fi determinată de ritmul lor de creștere, mai rapid decît al venei și unor forțe de torsiune produse de mișcările fătului. Arterele, în activitatea lor pulsatilă și vena ombilicală, plină de sînge, destind țesutul mucoid în care se află, încît, pe cordonul secționat, gelatin Wharton este foarte slab reprezentată, fapt care l-a determinat pe Reynolds să afirme că ea devine bine vizibilă abia după naștere. De asemenea, este important de cunoscut că în lumenul arterelor ombilicale se observă mici *creste semilunare*, descrise de Hoboken și interpretate de autori în mod foarte diferit. Reynolds le consideră drept plici endoteliale sau intimale, cu rol important în *reglarea fluxului sanguin* prin arterele ombilicale. Probabil ele au rol și în întreruperea fluxului saguin la naștere. Uneori porțiunile dintre creste se umplu cu sînge și formează nodurile Hoboken sau *nodurile false* ale cordonului ombilical (fig. 143). Extremitatea fetală a cordonului ombilical corespunde *ombilicului*, mai precis, *regiunii ombilicale* a peretelui anterior al abdomenului. La acest capăt al cordonului ombilical, în săptămînile 6—10 de la fecundație, se află diverticulul numit *celomul ombilical (Coeloma umbilicalis)*. El se formează odată cu înmănuncherea formațiunilor cordonului ombilical, prin expansiunea amniosului, cînd se întrerupe comunicarea între celomul extra- și intraembrionar. Funcțional, în celomul ombilical herniază fiziologic, în săptămînile 6—10, ansele intestinului mijlociu (hernia ombilicală fiziologică), care, în perioada următoare, se repoziționează în cavitatea peritoneală, în urma creșterii volumului cavității abdominale. Pe circumferința ombilicului, epiteliul sacului amniotic se continuă direct cu ectodermul peretelui anterior al abdomenului (joncțiunea amnioectodermală).

S-a mai arătat că, normal, există **variații de fixare ale cordonului ombilical** *(Variationes fixationis funiculi)* sau de inserție placentară Ele sînt de trei tipuri; *centrală (Fixationis centralis), marginală (Fixationis, marginalis)* și *velamentoasă (Fixationis velamentosa)*. Cea mai frecventă este inserția centrală sau paracentrală, întîlnită în 70% din cazuri. În inserția velamentoasă, cu o frecvență de circa 10%, cordonul se inseră pe membranele fetale, la distanțe variabile de placentă. De la acest nivel pînă la placentă vasele sînt învelite, pe traiectul lor, numai de amnios. Nu este elucidat modul de producere al acestui tip de fixare. Tipul de inserție velamentos poate da accidente la naștere prin rupturi vasculare.

La **naștere,** cordonul ombilical are lungimea medie de 55 cm, lungimile sale extreme fiind cuprinse între 20 cm și 150 cm. Diametrul cordonului la naștere este, în medie, de 1,5 cm. Lungimea cordonului ombilical dă fătului un anumit grad de libertate în mișcările sale în uter. Anomaliile cordonului sînt de mai multe tipuri și pot provoca accidente grave la naștere. *Anomaliile de lungime* includ cordonul scurt și lung. *Cordonul scurt*, fără manifestări în cursul gestației poate determina la *naștere:* suferințe fetale, hemoragii prin dezinserție, ruptura cordonului, dezlipirea de placentă cu hemoragii grave, prezentații vicioase și rareori inversiunea uterină. *Cordonul lung* determină circulare de cordon însoțite de compresiuni vasculare, *noduri adevărate*, prolabări și procidențe în timpul nașterii. O altă categorie o constituie *anomaliile* și *leziunile vasculare* ale cordonului ombilical. Ele sînt reprezentate de torsiunea exagerată a arterelor ombilicale, absența unei artere ombilicale, artere unite în trunchi comun, artere ombilicale inegal dezvoltate, trombozele vaselor ombilicale și hematomul cordonului ombilical — toate cu consecințe fetale grave,

3.2.8.8. Circulația fetală și stabilirea circulației definitive

S-a arătat că circulația sanguină primitivă sau **circulația vitelină** nu poate satisface cerințele metabolice progresiv crescute din cursul dezvoltării embrionare, deoarece la om și alte mamifere sacul vitelin este sărac în substanțe nutritive. De aceea treptat, ea este înlocuită cu **circulația placentară** sau **fetală,** mult mai *eficientă* pentru marile procese de creștere, diferențiere celulară și organogeneză. Funcția sa începe încă din primele stadii de formare din trofoblast a placentei și ține pînă la naștere.

De la placentă sîngele oxigenat și bogat în substanțe nutritive este condus prin *vena ombi-*

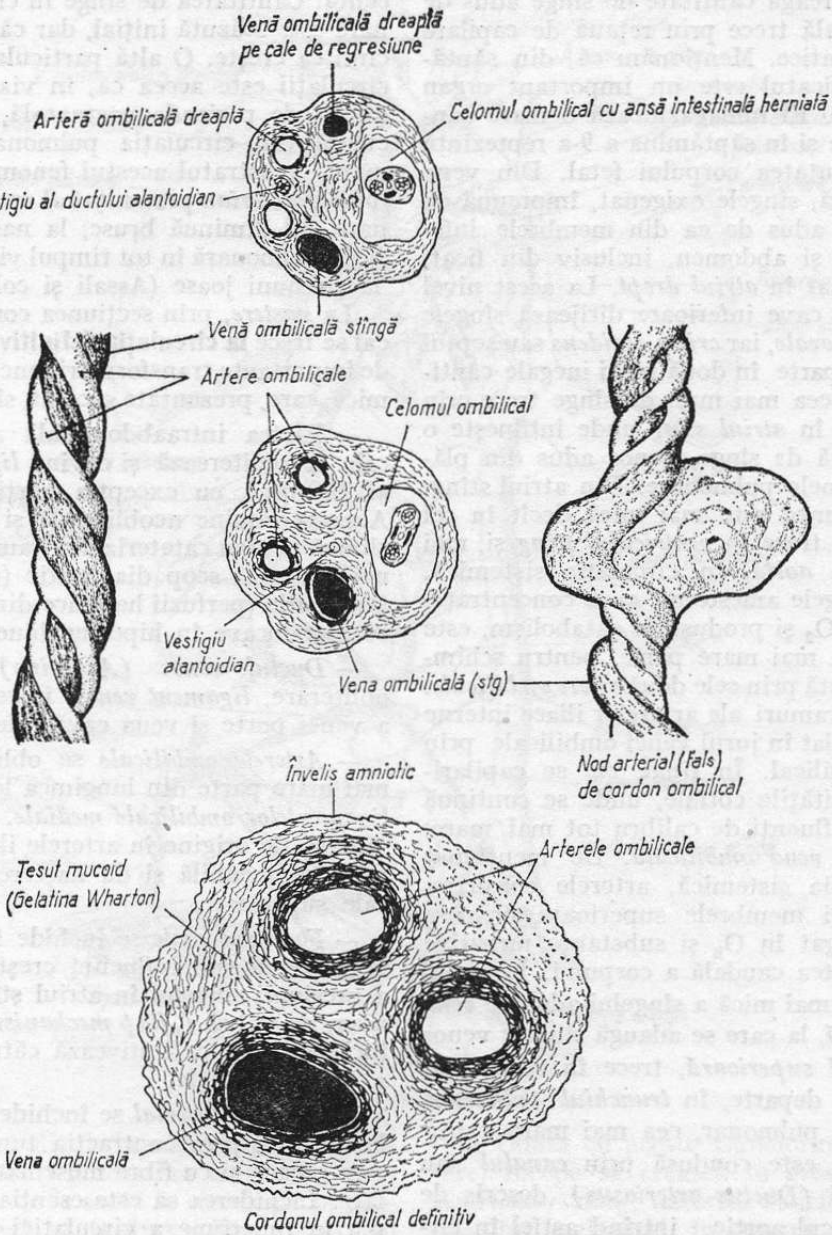


Fig. 143. — Structura cordonului ombilical.

lică (Vena umbilicalis) la ficat, unde, o parte intră în rețeaua capilarelor sinusoide hepatice, iar cea mai mare cantitate este scurtcircuitată prin *ductul venos (Ductus venosus)*, descris de Arantius, în *vena cavă inferioară* (fig. 144). Ductul venos se întinde între ramura lobară stîngă a venei porte și vena cavă inferioară. La animalele la care acest canal nu se formează (cal, porc) întreaga cantitate de sînge adus de vena ombilicală trece prin rețaua de capilare sinusoide hepatice. Menționăm că, din săptămîna a 6-a ficatul este un important organ hematopoietic. El înmagazinează o mare cantitate de sînge și în săptămîna a 9-a reprezintă 10% din greutatea corpului fetal. Din vena cavă inferioară, sîngele oxigenat, împreună cu sîngele venos adus de ea din membrele inferioare, pelvis și abdomen, inclusiv din ficat, este transportat în *atriul drept*. La acest nivel valvula venei cave inferioare dirijează sîngele către *foramen ovale*, iar *crista dividens* sau septul secund îl împarte în două părți inegale cantitativ. Partea cea mai mare de sînge trece prin *foramen ovale* în *atriul stîng* unde întîlnește o cantitate mică de sînge, venos adus din plămîni, prin venele pulmonare. Din atriul stîng, în care presiunea este mai mică decît în cel drept, sîngele trece în *ventriculul stîng* și, mai departe, prin *aortă*, în circulația sistemică. Din aortă sîngele amestecat, cu o concentrație crescută de CO_2 și produși de catabolism, este condus în cea mai mare parte, pentru schimburi, în placentă prin cele două *artere ombilicale*. Acestea sînt ramuri ale arterelor iliace interne și merg spiralat în jurul venei ombilicale prin cordonul ombilical. În final, ele se capilarizează în vilozitățile coriale, unde se continuă cu venule și afluenți de calibru tot mai mare, ce vor forma *vena ombilicală*. De menționat că în circulația sistemică, arterele coronare, capul, gîtul și membrele superioare primesc sînge mai bogat în O_2 și substanțe nutritive decît jumătatea caudală a corpului. În atriul drept o parte mai mică a sîngelui adus de *vena cavă inferioară*, la care se adaugă sîngele venos din *vena cavă superioară*, trece în *ventriculul drept*, și, mai departe, în *trunchiul pulmonar*. Din trunchiul pulmonar, cea mai mare cantitate de sînge este condusă prin *canalul* sau *ductul arterial (Ductus arteriosus)*, descris de Botallo, în arcul aortic, intrînd astfel în circulația sistemică. Ductul arterial se întinde între originea arterei pulmonare stîngi din trunchiul pulmonar și partea terminală a arcului aortic. O cantitate mai mică de sînge din trunchiul pulmonar merge prin *arterele pulmonare, dreaptă* și *stîngă*, la *pulmoni*, întrucît pînă la naștere aceștia nu îndeplinesc funcția de hematoză, această funcție fiind asigurată de pulmonul matern și mediată de placentă. Cantitatea de sînge în circulația pulmonară este scăzută inițial, dar către sfîrșitul sarcinii ea crește. O altă particularitate a acestei circulații este aceea că, în viața fetală, total diferit de perioada postnatală, rezistența vasculară din circuiația pulmonară este foarte mare. Substratul acestui fenomen îl constituie *rolul sfincterian* pronunțat al arteriolelor pulmonare. El diminuă brusc, la naștere, iar circulația pulmonară în tot timpul vieții se va realiza la presiuni joase (Assali și colab., 1962).

La *naștere*, prin secțiunea cordonului ombilical se trece **la circulația definitivă,** proces însoțit de importante transformări funcționale și anatomice, care, prezentate succint, sînt următoarele:

— Partea intraabdominală a venei ombilicale se obliterează și devine *ligamentul rotund al ficatului*, cu excepția părții ei terminale. Aceasta rămîne neobliterală și este folosită în clinică pentru cateterizarea ramurii stîngi a venei porte în scop diagnostic (portografii) sau terapeutic (perfuzii hepatice directe, anastomoze omfalocave în hipertensiunea portală etc.).

— *Ductul venos (Arantius)* devine, prin obliterare, *ligament venos*, între ramura stîngă a venei porte și vena cavă inferioară.

— *Arterele ombilicale* se obliterează pe cea mai mare parte din lungimea lor, dînd naștere *ligamentelor ombilicale mediale*. Partea lor proximală, de origine în arterele iliace interne, rămîne permeabilă și dă naștere arterelor vezicale superioare.

— *Foramen ovale* se închide funcțional chiar la nașterea sub influența creșterii pronunțate a presiunii sîngelui în atriul stîng, prin mecanism de valvă *(„flap mechanism")*. Structural, închiderea se definitivează către sfîrșitul lunii a 3-a postnatale.

— *Canalul arterial* se închide și el funcțional la naștere, prin contracția tunicii medii, care este groasă și cu fibre musculare netede, spiralate. Închiderea sa este esențială pentru intrarea în funcțiune a circulației pulmonare. Lumenul canalului diminuă și se închide complet

în primele 15—30 minute de la naștere, fenomen însoțit de scăderea presiunii în circulația sistemică. S-ar putea ca închiderea să fie sub control nervos și/sau să participe auxiliar la schimbarea presiunilor din cavitatea pleurală în timpul mișcărilor respiratorii. Uneori, timp

tomic, ductul arterial se transformă fibros prin *hipertrofia intimei* (un fel de „endarterită obliterativă"), dînd naștere, în cîteva luni, *ligamentului arterial*, dintre originea din trunchiul pulmonar a arterei pulmonare stîngi și arcul aortic.

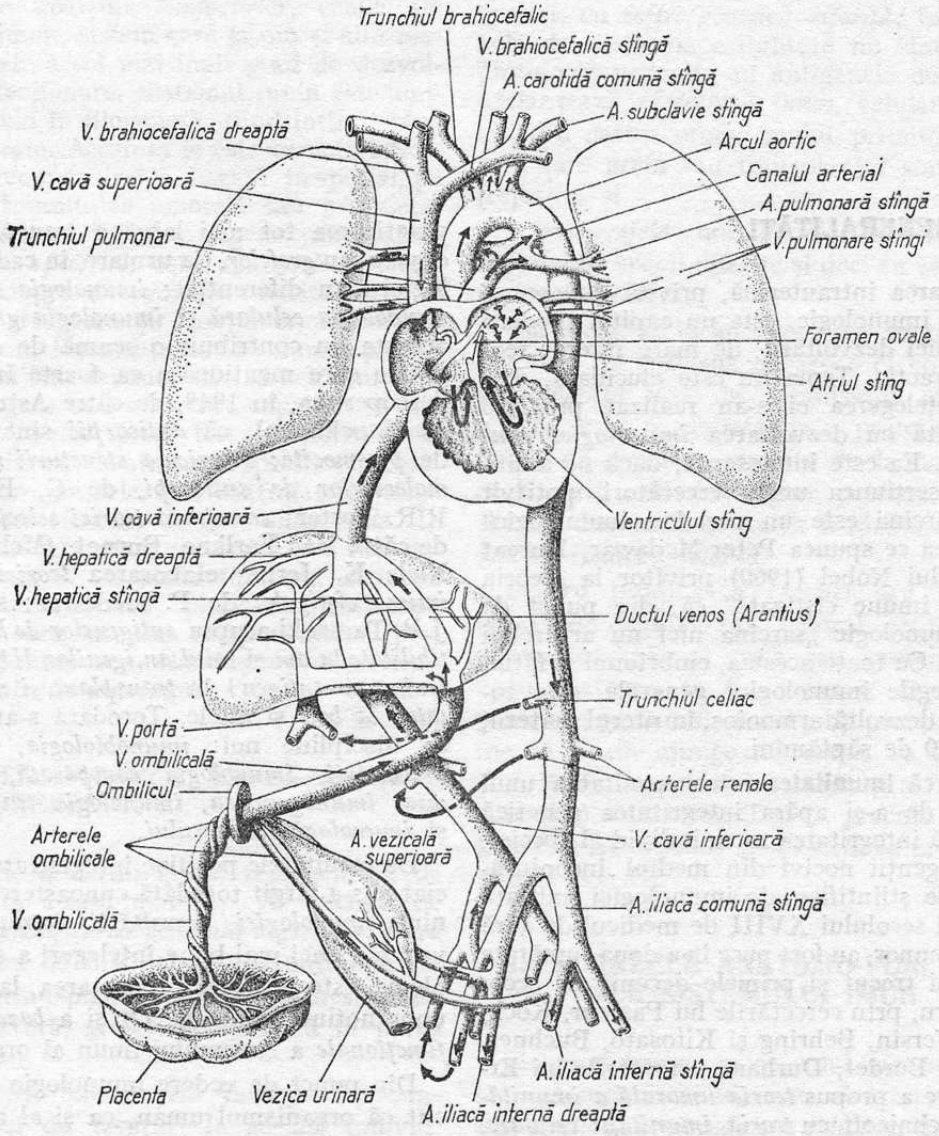


Fig. 144. — Circulația fetoplacentară.

de cîteva ore sau zile de la naștere poate exista la unii nou-născuți o inversre a fluxului sanguin prin canal, de la aortă în circulația pulmonară. Fenomenul se traduce clinic printr-un murmur particular în hemitoracele stîng. Ana-

— Odată cu aceste transformări, după naștere, începe să crească în grosime *miocardul ventricular stîng*, datorită solicitărilor funcționale tot mai mari, în comparație cu ventriculul drept.

3.3. IMUNOLOGIA DEZVOLTĂRII INTRAUTERINE

3.3.1. GENERALITĂȚI

Dezvoltarea intrauterină, privită din punct de vedere imunologic, este un capitol modern al anatomiei dezvoltării, de mare interes teoretic și practic. Tema nu este elucidată, deși pentru înțelegerea ei s-au realizat progrese mari, odată cu dezvoltarea *imunologiei contemporane*. Ea este interesantă, dacă ne amintim de aserțiunea unor cercetători, potrivit căreia „sarcina este un paradox imunologic" sau de ceea ce spunea Peter Medawar, laureat al premiului Nobel (1960) privitor la „teoria toleranței imune cîștigate" că, din punct de vedere imunologic „sarcina nici nu ar trebui să existe". Cu toate acestea, embrionul și fătul, înălcînd legile imunologice generale, este tolerat și se dezvoltă armonios, în uterul matern, timp de 40 de săptămîni.

Se știe că **imunitatea** este capacitatea unui organism de a-și apăra integritatea genetică și totodată integritatea sa ca individ al speciei, față de agenții nocivi din mediul inconjurător. Bazele științifice ale imunologiei, inițiată la sfîrșitul secolului XVIII de medicul de țară Edward Jenner, au fost puse în a doua jumătate a secolului trecut și primele decenii ale secolului nostru, prin cercetările lui Pasteur, Koch, Roux și Jersin, Behring și Kitosato, Buchner, Pfeiffer și Bordet, Durham, cercetările lui Erlich — care a propus *teoria umorală a imunității* și Metchnicoff cu *teoria imunității celulare*. Progresele cele mai mari s-au realizat însă în ultimele trei decade. Ele au fost stimulate nu numai de descifrarea mai profundă a bolilor cu caracter imun și celor autoimune, ci în egală măsură, de preocupările de dezlegarea substratului imunologic al *bolii canceroase* și de practicarea tot mai largă a *transplantului de organe* sau *grefelor*. Ca urmare, în cadrul imunologiei s-au diferențiat; *imunologia moleculară, imunologia celulară* și *imunologia generală*. La aceasta au contribuit o seamă de *descoperiri*, dintre care menționăm ca foarte importante: descoperirea, în 1948, de către Astrid Fagraeus (Stockholm), că *anticorpii* sînt sintetizați de *plasmocite; descrierea structurii și formarea moleculelor de anticorpi*, de G. Edelman și R.R. Porter; *enunțarea teoriei selecției clonale*, de către Mac Farlane Burnet (Melbourne) și Niels K. Jerne; elaborarea *teoriei toleranței imune cîștigate*, de P. Medawar; studiile lui J.P. Tarasaki asupra *antigenelor de histocompatibilitate la om* și *rolul antigenilor HLA (human leukocyte antigen)* în *transplant și susceptibilitatea la boli* și altele. Totodată s-au conturat ca discipline noi: *imunobiologia, imunologia dezvoltării, imunologia comparată, imunochimia, imunogenetica, imunologia transplantului* și *imunologia cancerului*.

De rezultatele pozitive înregistrate a beneficiat și s-a lărgit totodată cunoașterea în domeniul *imunologiei dezvoltării intrauterine*. În vederea unei mai bune înțelegeri a acestei probleme, este necesară prezentarea, la început, a unor noțiuni generale, cît și a *bazei anatomo-funcționale* a sistemului imun al organismului.

Din punct de vedere imunologic este cunoscut că organismul uman, ca și al altor vertebrate, posedă capacitatea de a recunoaște și deosebi prin limfocite, proteinele proprii sau „self", de proteinele străine sau „nonself". *Proteinele nonself* sau *antigene* sînt reprezentate de: proteinele din structura microbilor, virusurilor, țesuturilor străine transplantate, a

celulelor din transfuziile de sînge, celulelor canceroase şi clonelor celulare interzise. Alături de proteine sînt recunoscute şi alte substanţe antigenice ca: droguri şi substanţe chimice diverse; hormoni şi antigenii sintetici. Capacitatea de a deosebi proteinele proprii de cele străine aparţine *limfocitelor*, celule ale sistemului imun, sistem care la om şi alte mamifere, prezintă cel mai înalt grad de dezvoltare şi perfecţionare. Sistemul imun este universal şi vechi în filogeneză, fiind întîlnit pînă la nevertebrate. Acestora le este caracteristică, însă, apărarea mai simplă, bazată, în special, pe *fagocitoză*. Imunitatea umorală sau proprietatea de a reacţiona faţă de antigene, prin sinteza de *anticorpi specifici*, este apanajul *vertebratelor* — cu trepte de evoluţie diferite, care se reflectă în structura şi funcţia organelor sistemului imun. De menţionat că numai proteinele care nu sînt recunoscute ca self sînt *proteine imunogene* sau *antigene*, capabile să declanşeze *răspunsul imun*. Recunoaşterea antigenelor şi sinteza de anticorpi specifici ca reacţie de apărare, ambele, sînt controlate genetic. Controlul este efectuat de *gene autozomale*. În condiţiile în care sistemul imun nu funcţionează normal, el îşi poate îndrepta acţiunea asupra proteinelor self, producînd anticorpi, care acţionează asupra componentelor propriului organism sau *autoanticorpi*, determinînd astfel *bolile autoimune*.

3.3.2. CLASIFICAREA GENERALĂ A GREFELOR

Înainte de a defini grefa, reprezentată de oul uman în uterul matern, este necesar de menţionat *clasificarea generală a grefelor*. Fără a ţine seama de distincţia între noţiunile de „grefă" şi „transplant", care se întîlneşte uneori în literatură, grefele se clasifică în patru categorii:

1. *autogrefele* sau *grefele autologe* reprezintă transferul de ţesuturi la acelaşi individ, dintr-o parte în alta a corpului; ele se caracterizează prin *identitatea zestrei genetice* a ţesuturilor, avînd ca substrat identitatea genelor de histocompatibilitate;

2. *izogrefele* sau *grefele izologe* constituie transferul de ţesuturi între doi indivizi ai speciei, cum sînt, la om, *gemenii monozigoţi* sau, la animale, familiile *genetic pure* sau, *imbred;* zestrea genetică a celor doi indivizi este deci aceeaşi;

3. *alogrefele* sau *grefele homologe* reprezintă transferul de ţesuturi între doi indivizi ai speciei, cu *zestre genetică diferită;* întrucît genele de histocompatibilitate nu sînt aceleaşi, proteinele nonself sau antigenele donatorului, declanşează *răspunsul imun*, celular şi umoral, din partea organismului primitor (gazdă) prin care grefa sau transplantul sînt respinse (rejecţie) şi

4. *xenografele* sau *grefele heterologe* între indivizi de specii diferite şi deci cu zestre genetică total diferă.

Oul uman se încadrează doar parţial în clasificarea de mai sus deoarece el constituie o *semialografă* faţă de organismul matern. Şi anume, este o *izografă*, prin proteinele sintetizate de genele moştenite de la mamă şi *alografă*, prin cele de origine paternă. Teoretic, acestea din urmă ar putea fi răspunzătoare de *reacţia imună maternă*.

Pentru producerea *reacţiei* sau *răspunsului imun*, celular sau umoral, sînt necesare cîteva *condiţii:* a) grefa sau proteinele unui agent patogen să fie *suficient de antigenice* pentru organismul gazdă; b) proteinele străine să poată ajunge în *contact* cu limfocitele T şi B ale organismului gazdă şi a fi recunoscute şi c) limfocitele T şi B, precum şi macrofagele să fie *capabile de a reacţiona* faţă de proteinele nonself.

3.3.3. BAZELE ANATOMO-FUNCŢIONALE ALE SISTEMULUI IMUN

Sistemul imun, principalul *sistem de apărare* al organismului, este alcătuit din *organele limfoide* şi *populaţiile celulare*, dintre care, cele mai importante, circulă prin sînge şi vasele limfatice. Din punct de vedere funcţional sistemul imun are o semnificativă trăsătură comună cu sistemul nervos. Anume, aceea că ambele sisteme *învaţă* şi au *memoria* semnalelor învăţate. Celulele sistemului imun

învață încă din timpul *ontogenezei* să distingă proteinele proprii de cele nonself.

În general se poate spune că sistemul imun prezintă trei niveluri de organizare: 1) organele sistemului imun; 2) nivelul celular, reprezentat de populațiile de celule le acestui sistem și 3) nivelul molecular, incluzînd reacțiile imune, precum cele dintre antigeni și anticorpi, din imunitatea umorală și reacțiile imune celulare.

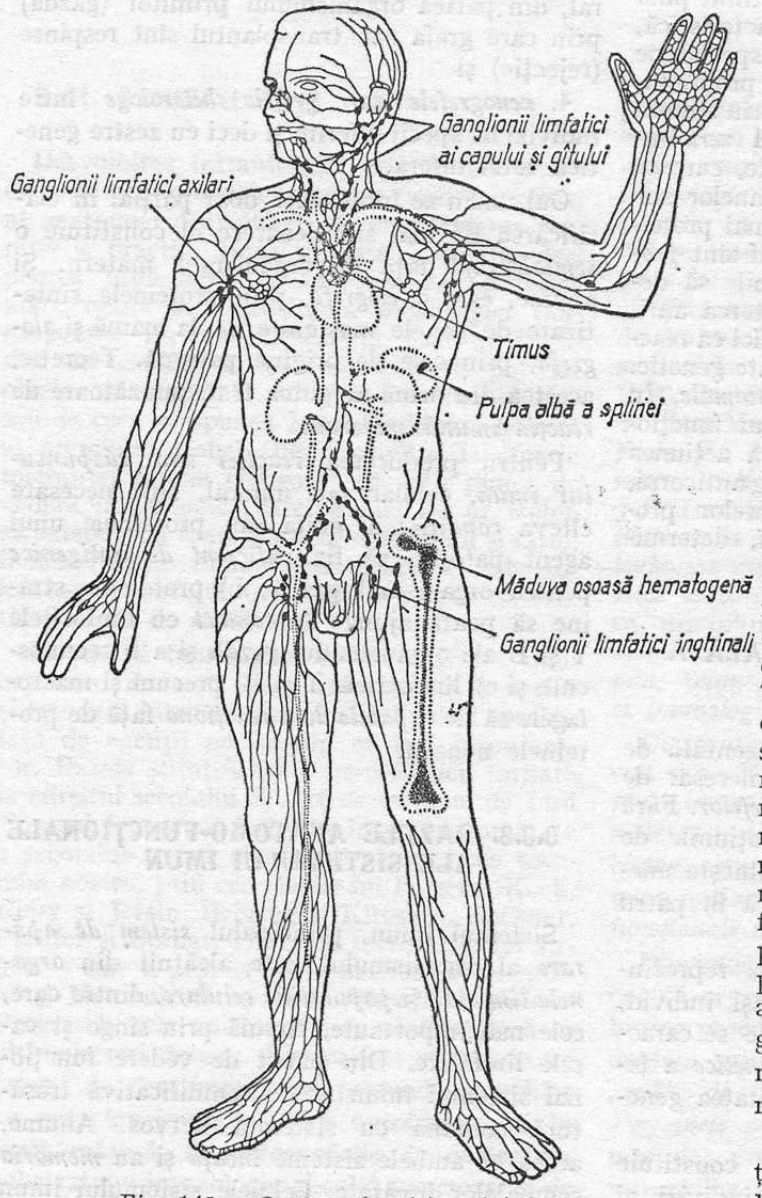


Fig. 145. — Organe ale sistemului imun.

3.3.3.1. Organele sistemului imun

ORGANELE SISTEMULUI IMUN sînt reprezentate de *timus* și *organele limfoide periferice* sau *secundare*, numite și *timodependente* (fig. 145). Ele sînt situate la nivelul porților de intrare (faringe, tub digestiv, căi respiratorii) și în toate regiunile somatice și viscerale ale corpului (ganglionii limfatici).

Timusul este *organul central* al sistemului imun. În filogeneză apare prima dată la peștii cartilaginoși. La embrionul uman el începe să se dezvolte cînd acesta are 8 mm, din endodermul părții anterioare a pungii a 3-a branhiale interne. Stroma provine din mezenchimul local. În cursul organogenezei, prin proces de descensus, timusul devine organ toracic, situat în mediastinul superior posterior de manubriul sternal. Funcțiile timusului au rămas multă vreme obscure. Ele au fost precizate abia în ultimele două decenii, odată cu impulsul dat dezvoltării imunologiei. Timusul are 2 funcții principale: funcția imunologică și cea de stimulare a plăcilor motorii (sinapsele neuromusculare), probabil printr-un mediator chimic, necunoscut, produs de timus. Această ultimă funcție este exacerbată în *miastenia gravis*. Timusul produce *timozina*, hormon cu acțiunea locală, și probabil, alte substanțe, care influențează calcemia, glicemia, precum și dezvoltarea și menținerea structurii organelor limfoide periferice. Timectomia, imediat postnatală, determină regresiunea organelor limfoide periferice și scade în mod pronunțat puterea de apărare imună. Transplantarea de fragmente timice la aceste animale, împiedică atrofia organelor limfoide. De aceea, organele limfoide periferice au fost numite și *organe timdependente*.

De menționat că, dintre populațiile celulare timice, numai celulele epitelio-reticulare ale lobulilor

săi sînt de natură endodermală. Cea mai mare populație de celule, o reprezintă *limfocitele*. Acestea *nu* au originea *în situ* cum se credea clasic, ci provin din *celulele stem* din organele hematopoietice, la adult, din *măduva hematogenă a oaselor*. Pînă la intrarea în funcțiune a măduvei osoase, celulele provin din alte organe hematopoietice ale embrionului și fătului, cum sînt: peretele sacului vitelin, ficatul și splina. Din măduva osoasă hematogenă, sub denumirea de *prolimfocite T*, ele ajung, prin circulația sanguină, în timus, situîndu-se la periferia corticalei lobulilor timici, unde iau numele de *limfoblaști*. Populareа timusului cu prolimfocite T începe încă în primele faze ale organogenezei sale. În continuare, la nivelul corticalei lobulilor timici, prin procese de multiplicare și diferențiere celulară, limfocitele sînt *instruite*, proces prin care își cîștigă *imunocompetența*. Concomitent cu proliferarea, ele devin mai mici și progresează prin spațiile pericapilare, către *joncțiunea cortico-medulară* a lobulilor timici, luînd numele de **limfocite T.** Ele sînt celule imunocompetente, numite și *timocite*. Limfocitele T părăsesc timusul și pătrund în circulație, străbătînd peretele *venulelor postcapilare* și, probabil, prin vasele limfatice eferente, care pleacă din medulara lobulilor. Timusul nu are vase limfatice aferente. Procesul de instruire sau cîștigarea imunocompetenței se realizează sub acțiunea *celulelor epitelio-reticulare*, influență mediată probabil de *timozină* sau *timopoietină*, care este secretată de aceste celule și probabil de corpusculii Hassal. În timus există și numeroase *macrofage*. Ele fagocitează limfocitele pe cale de regresiune în lobulii timici. În producerea de hormoni timici sînt incriminați și corpusculii Hassal din medularea lobulilor. La pubertate, parenchimul timic ajunge la dezvoltare maximă și are greutatea de circa 40 g. La vîrsta de 13—14 ani începe procesul de *involuție naturală* a timusului, care se continuă pînă în senium. Cercetări recente arată că celulele epitelio-reticulare din resturile fibro-adipoase timice își mențin funcția pînă la senescență. Înlăturarea țesutului timic rezidual (timectomie) la adult duce la depleția limfocitară; deci și la scăderea numărului *limfocitelor T supresoare*, cu tendința formării de *autoanticorpi*, mai ales la animalele bătrîne. De aceea, se afirmă că însăși *senescența* are la bază *procese autoimune*. Menționăm că, pe lîngă involuția naturală, fiziologică sau de vîrstă, există și o *involuție accidentală* a timusului, întîlnită în boli infecțioase, iradiere, cancer, inaniție, avitaminoze, de stress, sezonieră, la animalele care hibernează, precum și *involuția timică de sarcină*. Aceasta din urmă este produsă, probabil, prin acțiunea inițială a coriogonadotropinei (HCG) și accentuată ulterior de *estrogenii placentari*.

Organele limfoide periferice sînt bine individualizate la vertebratele superioare. La nevertebrate, celulele sistemului imun sînt dispuse difuz și treptat se organizează sub formă de agregate celulare, mai simple ca structură. La om și alte mamifere, ele pot fi clasificate în: organe limfoide, de la *nivelul tubului digestiv* și *organe limfoide extradigestive*. Este important de semnalat că în vederea contactului sau întîlnirii cu antigenele, organele limfoide ocupă o **poziție strategică.** Așa se explică așezarea lor la nivelul porților de intrare a antigenelor, cum sînt peretele tubului digestiv și căile respiratorii, precum și dispoziția ganglionilor limfatici în toate regiunile corpului. Ele sînt mai slab reprezentate la nivelul organelor de excreție (urinare) și în sistemul nervos.

În lungul tubului digestiv, organele limfoide sînt reprezentate de: *tonsile* sau *amigdale* (palatine, faringiană, tubară, lingual — inelul limfatic faringian), care străjuiesc și căile respiratorii superioare; foliculii limfatici din peretele tubului digestiv, unii ca *foliculi solitari*, alții sub formă de *foliculi agregați* sau plăcile Peyer; *țesutul limfoid al apendicelui vermiform* sau *amigdala abdominală*; la păsări (fig. 146), în regiunea caudală, aproape de anus, se află *bursa Fabricius*, de unde își trag numele limfocitele B, care populează și se maturizează în acest organ (limfocite bursodependente). Țesut limfoid se află în întreg arborele bronhopulmonar, la care se adaugă macrofagele alveolare.

Organele limfoide extradigestive sînt reprezentate de: *pulpa albă* a splinei și de *ganglionii limfatici*, aceștia din urmă fiind cei mai bogați în țesut limfoid și cu cea mai largă răspîndire (fig. 147).

Menționăm că dezvoltarea organelor limfoide periferice este precedată, cu puțin, de dezvoltarea timusului, organ vital și indispensabil formării, menținerii structurii și funcției acestor organe. Mecanismul nu este elucidat, dar se presupune că acțiunea se exercită prin substanțe secretate de timus.

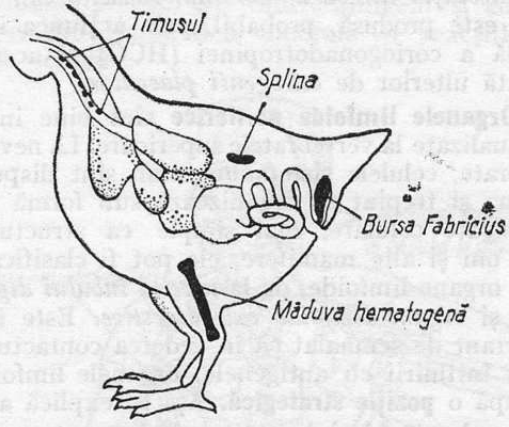


Fig. 146. — Organele sistemului imun la păsări,

3.3.3.2. Nivelul celular al sistemului imun

Nivelul celular al sistemului imun este reprezentat de: limfocitele T, limfociteleB, plasmocite, granulocite și celulele sistemului monocitar macrofagic. Toate sînt de *origine mezenchimală* și posedă un *înalt grad de diferențiere*, proces prin care dobîndesc *funcții specifice*. O proprietate importantă a acestor celule este aceea că, deși populează și se înmulțesc la nivelul organelor limfoide, cele mai multe dintre ele nu stau pe loc, ci sînt *celule mobile*, care circulă prin sînge și vasele limfatice în întreg organismul.

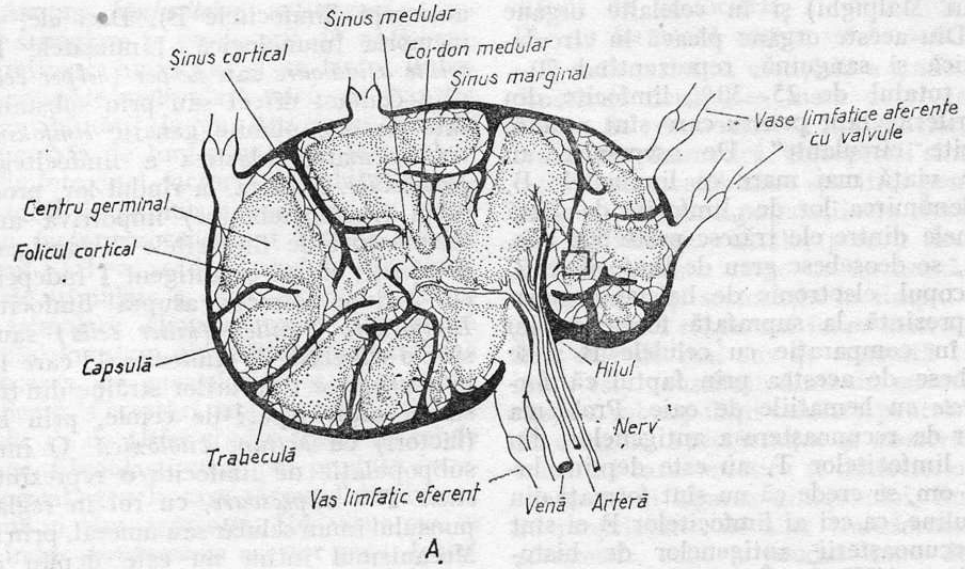
Originea lor, după naștere, este în **celulele stem,** celule nediferențiate sau *necomise*, din **măduva osoasă hematogenă.** Prin diferențiere ele devin *celule comise*. Subliniem că celulele stem inițiale au originea în peretele sacului vitelin definitiv. De la acest nivel ele ajung în ficat și splină, unde se înmulțesc și generează elemente figurate, cît timp aceste organe îndeplinesc funcțiile hematopoietice, după care se localizează în măduva hematogenă. În privința diferențierii celulelor stem (matcă) există o teorie monofiletică și alta polifiletică, prima fiind mai larg acceptată. Unele dintre ele pleacă din măduva hematogenă și ajung, ca celule progenitoare — cum sînt prolimfocitele T —, în timus, unde, prin diferențiere, dobîndesc imunocompetența și devin *limfocitele T*. Termenul de *„null cells"* sau celule nule, întîlnit în literatură, se folosește pentru celulele stem sau progenitoare, care circulă în sîngele periferic, fiind în proporție de 5—15 %. Alte celule stem se diferențiază în măduva hematogenă și devin *limfocite B* (celule comise), care, prin sînge, ajung în organele limfoide periferice. Astăzi, se știe că granulocitele se maturizează în măduva osoasă sub influența *granulopoietinei*, iar eritrocitele și trombocitele, sub cea a *eritropoietinei* și *trombopoietinei*. Pînă în prezent nu se cunoaște și o „limfopoietină".

Leucocitele neutrofile și **monocitele,** acestea din urmă transformîndu-se în *macrofage*, îndeplinesc *funcții fagocitare*. Prin această proprietate, ele iau parte la procesele de *apărare imună nespecifică*, cum sînt, de exemplu reacțiile inflamatorii.

Toate celelalte celule ale sistemului imun intervin în apărarea imună specifică. *Imunitatea specifică* este de două tipuri: celulară și umorală. În *imunitatea celulară*, de reacție la celulele străine din transplant, de exemplu, rolul major îl au limfocitele T și macrofagele, iar în cea *umorală*, limfocitele B și plasmocitele. La baza ambelor tipuri de imunitate specifică stă proprietatea limfocitelor T și B de recunoaștere a antigenelor (celule ale țesuturilor grefate, virusuri, bacterii, substanțe antigenice artificiale).

Recunoașterea antigenelor se realizează prin **receptorii** din membrana plasmatică a limfocitelor, despre care, în exprimare plastică, se spune că sînt „ochii și urechile" sistemului imun. Prin receptori, limfocitele supraveghează nu numai antigenele străine, ci însăși *proliferarea celulelor tumorale*, funcție exercitată, mai cu seamă, de limfocitele T.

Limfocitele T (timodependente) în timpul diferențierii lor în timus sînt strict izolate de contactul cu antigenii străini din sînge, prin așa-numita „barieră timică" (vezi anatomia timusului). După ce părăsesc timusul ele populează organele limfoide periferice, fiind găsite în zona paracorticală a ganglionilor limfatici, în tecile periarteriolare ale pulpei albe a splinei



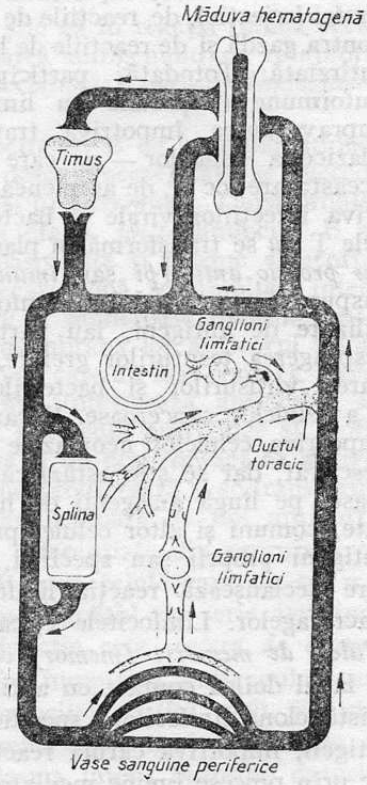


Fig. 147. — Structura ganglionului limfatic (A). Circulația limfocitelor în sistemul limfatic și sînge; în negru = circulația sanguină (B).

(corpusculii Malpighi) și în celelalte organe limfoide. Din aceste organe pleacă în circulația limfatică și sanguină, reprezentînd 70—85% din totalul de 25—30% limfocite din sîngele periferic, fapt pentru care sînt numite și „limfocite circulante". De asemenea, au durată de viață mai mare ca limfocitele B, de unde denumirea lor de „limfocite de viață lungă". Unele dintre ele trăiesc peste 500 zile. Morfologic, se deosebesc greu de limfocitele B. Cu microscopul electronic de baleiaj se constată că prezintă la suprafață foarte puțini microvili, în comparație cu celulele B și se mai deosebesc de acestea prin faptul că formează *rozete* cu hematiile de oaie. Problema receptorilor de recunoaștere a antigenelor, din membrana limfocitelor T, nu este deplin elucidată. La om, se crede că nu sînt formați din imunoglobuline, ca cei ai limfocitelor B ci sînt specifici recunoașterii antigenelor de histocompatibilitate (HLA). În ceea ce privește *rolul* limfocitelor T, ele iau parte, în primul rînd, la procesele de *imunitate celulară*, răspunzînd de: reacția primară de respingere a grefei (rejecție), de reacțiile de răspuns grefă — contra gazdă și de reacțiile de hipersensibilitate întîrziată. Totodată, participă la procesele autoimune (împreună cu limfocitele B), la supravegherea împotriva transformării neoplazice a celulelor — pe care le atacă, dacă aceasta are loc și, de asemenea, intervin împotriva infecțiilor virale și bacteriene. Limfocitele T *nu* se transformă în plasmocite și, deci, *nu produc anticorpi* sau *imunoglobuline*. Prin răspunsul imun celular, limfocitele T, sensibilizate de antigeni, iau parte nu numai la respingerea țesuturilor grefate, ci și la eliminarea virusurilor și bacteriilor intracelulare și a celulelor canceroase. Mecanismul de luptă împotriva celulelor neoplazice nu este deplin descifrat, dar se știe astăzi că celulele canceroase, pe lîngă antigenii de histocompatibilitate, comuni și altor celule, prezintă în plus, antigeni proprii sau specifici, ei fiind aceia care declanșează reacția limfocitelor T și a macrofagelor. Limfocitele T, ca și cele B, sînt *celulele de memorie (memory cells)*, în sensul că la al doilea contact cu antigenul respectiv există clona limfocitară specifică față de acel antigen, împotriva căruia reacționează puternic prin procese imune mediate celular (limfocitele T) sau umoral — prin producere de anticorpi (limfocitele B). Deci ele, păstrează memoria imunologică. Limfocitele T sînt și *celule ajutătoare* sau *helper* (*helper cells*), care, prin contact direct sau prin substanțe secretate de ele, numite generic *limfokine*, induc transformarea blastică a limfocitelor B în *plasmocite*. Acestea, la rîndul lor, produc anticorpi (imunoglobuline) împotriva antigenilor recunoscuți de limfocitele T (antigeni T dependenți; există și antigeni T independenți — cu acțiune directă asupra limfocitelor B). *Limfocitele T-killer (killer cells)* sau *ucigașe* sînt o subclasă de limfocite T, care iau parte la *distrugerea* țesuturilor străine din transplant sau a altor tipuri de celule, prin limfokine (factori) cu *acțiune citotoxică*. O importantă subpopulație de limfocite o reprezintă *limfocitele T — supresoare*, cu rol în reglarea răspunsului imun celular sau umoral, prin supresie. Mecanismul intim nu este deplin dezlegat. Se consideră că prin limfokine, limfocitele T-supresoare intră în competiție cu limfocitele T-efectoare și cu limfocitele B pentru diverși determinanți antigenici. Ele interferează cu funcțiile limfocitelor T-helper, supresînd semnalul de atac imun, cît și cu semnalele mitogene transmise de antigenii T-independenți, cu acțiune directă asupra limfocitelor B, supresînd înmulțirea acestora. Funcția limfocitelor T-supresoare poate fi reglată, la rîndul său, de: stimulii histaminici, de catecolamine și prostaglandine. Scăderea limfocitelor T-supresoare stă la baza bolilor autoimune, prin dispariția supresiei și apariția posibilității producerii de autoanticorpi de către limfocitele B. De asemenea, ele sînt scăzute în cancer. Scăderea limfocitelor T-supresoare la senescență explică tendința formării de autoanticorpi la vîrsta înaintată.

Limfocitele T, sensibilizate prin contactul cu antigenii, încep să sintetizeze **limfokine.** Acestea sînt substanțe reduse cantitativ, dar cu acțiune puternică asupra celulelor țintă. Ele pot acționa specific sau nespecific și includ o serie de *factori*. cu următoarele acțiuni. Asupra *macrofagelor* acționează: factorul de inhibiție a migrării, factorul de activare a macrofagelor, factorul chemotactic monocitar și factorul de creștere a monocitelor. *Polimorfonuclearele* sînt influențate de: factorul chemotactic leucocitar și factorul de inhibiție leuco-

citară. Asupra *limfocitelor* acționează: factorul de stimulare a producerii de anticorpi, factorul mitogen limfocitar și un factor limfocitar cu greutate moleculară mică, de transfer al hipersensibilității, la om. *Alte tipuri de celule* sînt influențate de limfokine prin: factorul citotoxic (limfotoxine), factorul de inhibiția creșterii, factorul de stimulare a sintezei de interferon, un factor procoagulant tisular similar cu factorul VIII, ce scade timpul de coagulare, factorul de stimulare a osteoclastelor și factorul de stimulare clonală — care acționează asupra celulelor stem din măduva hematogenă în producerea de granulocite și alte celule mononucleare. Cercetări recente au arătat că limfocitele, ca de altfel și alte tipuri de celule (macrofage, fibroblaști etc.), pot produce *interferon*. Normal, genele care răspund de sinteza interferonului sînt *represate*. Un virus sau o bacterie induc *derepresarea* acestor gene. Interferonul astfel sintetizat induce, la rîndul său, sinteza unei proteine depresor, care interacționează cu ARN viral sau bacterian, stopînd înmulțirea acestora. De asemenea se știe astăzi că celulele țesuturilor umane conțin *oncogene*. În unele forme de cancer, virusul derepresează oncogenele și induce astfel proliferarea celulară neoplazică.

Limfocitele B sau burso-echivalente au originea, la om și alte mamifere, în celulele stem din măduva hematogenă, fără să se poată afirma cu precizie că măduva hematopoietică ar putea fi echivalentul bursei Fabricius, în care se diferențiază, la păsări. În mod sigur însă sînt celule timo-independente. Prin circulația sanguină ele ajung în organele limfoide periferice, în care se înmulțesc și sînt *imunocompetente*. Se află în centrii germinativi din foliculii limfatici ai ganglionilor, în proporție de 10—30%, în pulpa albă a splinei 45—60%, în amigdale și foliculii limfatici ai tubului digestiv. În timus sînt în proporție de 1%, iar cele circulante în sîngele periferic, 10—20%. În limfa ductului toracic se găsesc în proporție de 10%, restul fiind limfocite T, față de care sînt mai puțin mobile și au durata de *viață mult mai scurtă*. După o recirculație de cîteva ore în sîngele periferic și limfă, limfocitele B se reîntorc în organele limfoide. Morfologic sînt și ele celule de talie mică (7—8 microni), iar microscopul electronic de baleiaj evidențiază la suprafața lor, diferit de limfocitele T, numeroși microvili. Ele nu formează rozete cu hematiile de oaie.

O caracteristică esențială a limfocitelor B o constituie densitatea mare de *receptori specifici* — de recunoașterea antigenelor, din membrana lor plasmatică. Receptorii sînt reprezentați de imunoglobuline specifice pentru diverși antigeni, existînd populații sau clone de limfocite B (selecție clonală) pentru fiecare tip de antigen. Aceste clone se formează în cursul ontogenezei și se mențin în timpul vieții, asigurînd astfel *răspunsul imun umoral* (fig. 148). Din cele de mai sus se constată că sistemul imun este constituit dintr-un *mozaic de limfocite*, cu subpopulații celulare pentru fiecare tip de antigen. *Specificitatea* și *memoria* sînt deci trăsături caracteristice și limfocitelor B. După contactul și legarea antigenului, limfocitele B au proprietatea de a se transforma blastic în *plasmocite*, celulele producătoare de anticorpi sau imunoglobuline specifice. În transformarea lor în plasmocite, limfocitele B cooperează cu limfocitele T-*helper* și cu macrofagele, fapt demonstrat în culturile de celule.

În prezent se știe că în reacția imună recunoașterea și legarea antigenului de receptorii din membrană declanșează *inducția limfocitelor B* și *T*.

În cazul limfocitelor, B de exemplu, inducția declanșează două procese, care se succed: a) *de proliferare* și b) *diferențiere*. După proliferarea din prima etapă, *unele* limfocite B se transformă în plasmocite și produc anticorpi, iar *altele*, din aceeași clonă, se înmulțesc intensiv, dînd naștere la numeroase *limfocite mici*, care poartă pe membrana lor anticorpi împotriva antigenului cu care au luat contact. Acestea din urmă nu sintetizează anticorpi, au viață mai lungă și circulă prin sînge și limfă, fiind *gata de atac* la un nou contact cu antigenul respectiv, cînd proliferează și se transformă în plasmocite producătoare de noi anticorpi.

Plasmocitele, diferențiate din precursoarele lor limfocitele B, sînt celule care nu se mai divid, constituind capătul de serie terminal. Principala lor funcție este *sinteza de imunoglobuline specifice* împotriva antigenului care a sensibilizat limfocitele B (fig. 149). Ele sînt celule de talie mică și cu nucleul în spițe de roată, cu citoplasma intens bazofilă, datorită bogăției în ribozomi și poliribozomi — sediul

sintezei de anticorpi. Potrivit teoriei selecției clonale, un plasmocit sintetizează un singur tip de imunoglobuline. Concentrația imunoglobulinelor specifice din serul sanguin este direct proporțională cu numărul plasmocitelor. Ele populează toate organele limfoide periferice; se află, de asemenea, în mucoasa cavității nazale și a căilor respiratorii, sintetizînd IgA și IgE, în mucoasa tubului digestiv, în glandele cu secreție externă și sînt reduse în sîngele periferic.

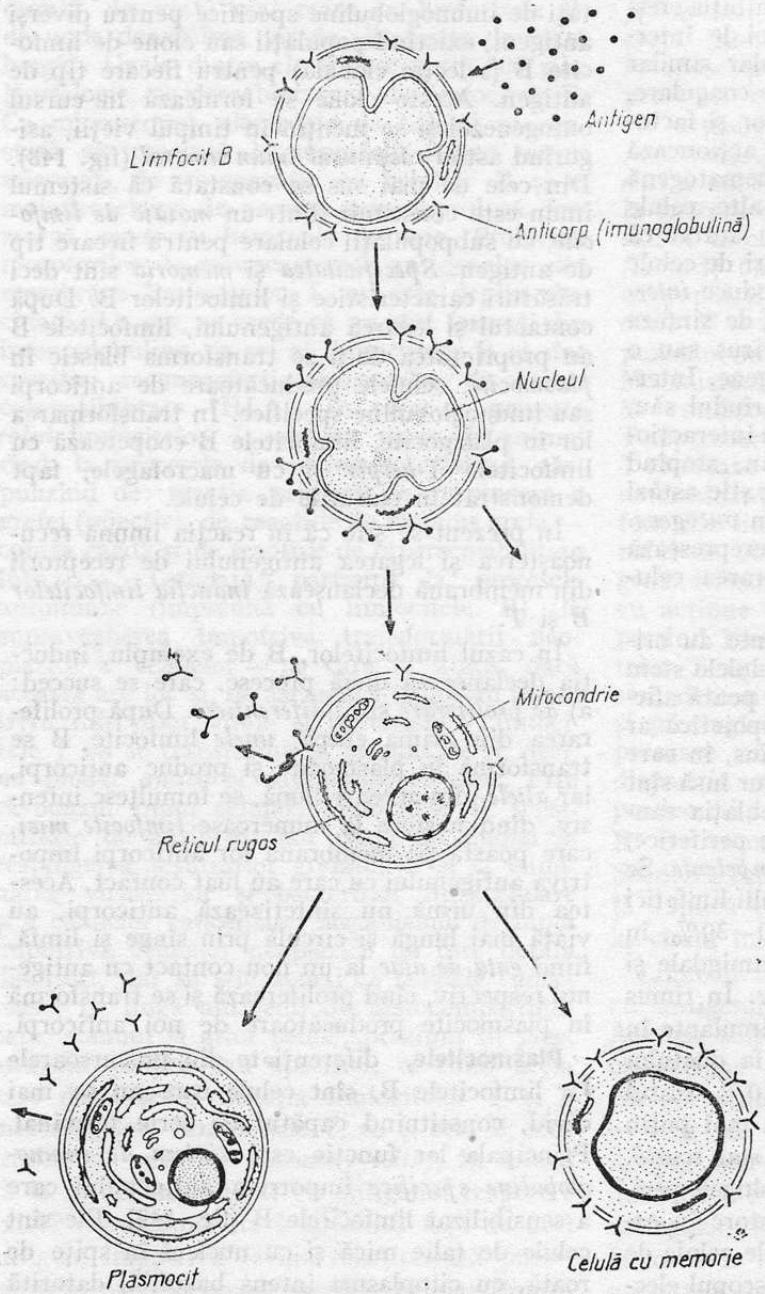


Fig. 148. — Răspunsul imun umoral (schema după E.L. Cooper, 1983).

Macrofagele sînt celule cu funcții importante în procesele de apărare ale organismului (fig. 149). Ele sînt elemente ancestrale ale sistemului imun, care, la nevertebrate, prin fagocitoză, iau parte la apărarea nespecifică. La vertebrate, odată cu evoluția și perfecționarea sistemului imun, ele cîștigă un rol însemnat în răspunsul imun celular și umoral. Macrofagele provin din *monocitele* circulante în sîngele periferic, în care se află în proporție de 3—8% și au durata de viață de 30—70 ore. Monocitele, la rîndul lor, iau naștere din celulele stem ale măduvei hematogene, trecînd prin stadiile de monoblaști și promonocite. Monocitele care părăsesc vasele sanguine și intră în țesuturi devin *macrofage*, care sînt *celule mature*, cu durata de viață de peste 70 zile. Acestea au formă heterogenă, în funcție de organele în care se află și sînt de talie mai mare decît monocitele, unele ajungînd la un diametru de 60—80 microni. În prezent, datorită filiației lor, macrofagele au fost incluse în *sistemul* mai larg *monocitar macrofagic*, compus din: a) monocitele circulante în sînge; b) macrofagele fixe din țesuturi și organe, în care sînt incluse și celulele reticulare din ficat (Kuppfer), splină și ganglionii limfatici și c) macrofagele țesutului conjunctiv lax (histiocite), ca și microglia din sistemul nervos central, ambele cu proprietatea de a se mobiliza ameboid și a fagocita. Principala lor funcție, *fagocitoza*, a fost amplu studiată, în ultimele două decade ale secolului trecut, de Metchnicoff. Astăzi, după studii de citochimie, histochimie și ultrastructură, ele sînt mai bine

cunoscute. Macrofagele încorporează și digeră prin enzimele lizozomale: bacterii, virusuri, particule străine pătrunse în organism pe diverse căi (respiratorie, digestivă, sanguină etc.); celulele moarte în cursul dezvoltării ontogenetice; celulele îmbătrînite (eritrocite, limfocite, leucocite etc.) și celulele patologice, inclusiv cele canceroase — răspunzînd chiar de remisia unor forme de cancer; de asemenea transformă substanțele toxice în compuși netoxici eliminați prin urină sau îndepărtează substanțele străine prin autodistrugerea lor, cum sînt macrofagele alveolare și peritoneale.

Biochimic și metabolic, macrofagele sintetizează numeroase enzime, lipide, lizozim și interferon. Dintre enzime, la om, conțin: lipaze, esteraze, dehidrogenaze și, din abundență, *fosfatază acidă*, o importantă enzimă lizozomală. Substanțele fagocitate prin endocitoză sînt incluse în *fagozomii* din citoplasmă, care, după

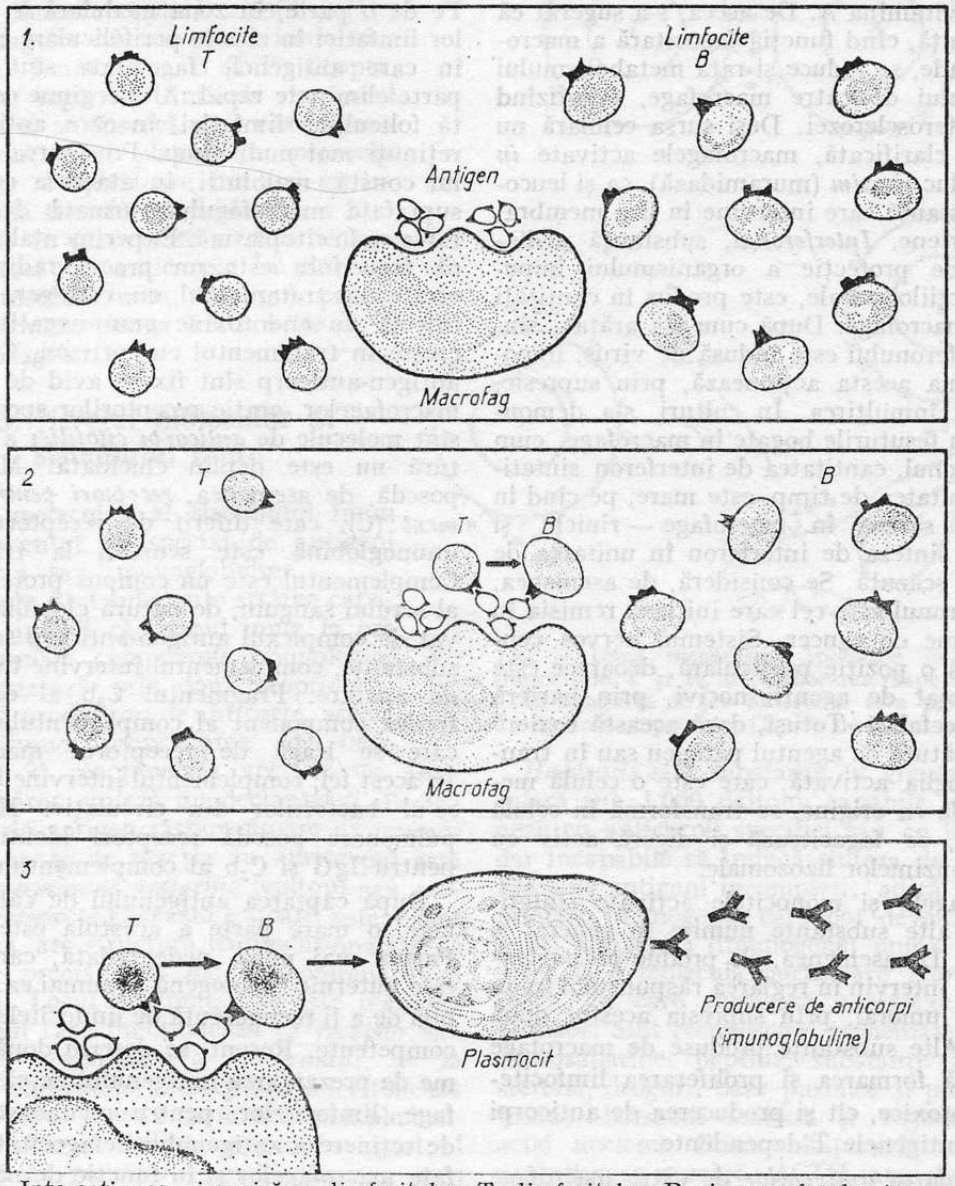


Fig. 149. — Interacțiunea sinergică a limfocitelor T, limfocitelor B și macrofagelor în producerea de anticorpi (după E.L. Cooper, 1983).

fuziunea cu lizozomii, formează *fagolizozomi*. La nivelul acestora, substanţele străine sînt digerate prin acţiunea fosfatazei acide şi altor hidrolaze, iar corpii reziduali sînt eliminaţi prin exocitoză în mediul extracelular. Macrofagele intervin activ în metabolismul lipidelor. Ele captează acizii graşi şi trigliceridele din chilomicroni, colesterolul şi alte lipide. Sintetizează fosfolipide, un constituient important al citomembranelor. Hidrolizează şi esterifică colesterolul şi vitamina A. De aceea, s-a sugerat că la senescenţă, cînd funcţia fagocitară a macrofagelor scade, se reduce şi rata metabolismului colesterolului de către macrofage, favorizînd debutul aterosclerozei. Deşi sursa celulară nu este încă clarificată, macrofagele activate *in vitro*, produc *lizozim* (muramidază), ca şi leucocitele substanţă care intervine în liza membranei bacteriene. *Interferonul*, substanţă nedializabilă, de protecţie a organismului împotriva infecţiilor virale, este produs în cantităţi mari de macrofage. După cum s-a arătat, sinteza interferonului este indusă de virus, împotriva căruia acesta acţionează, prin supresie, stopîndu-i înmulţirea. În culturi, s-a demonstrat că în ţesuturile bogate în macrofage, cum este pulmonul, cantitatea de interferon sintetizată în unitatea de timp, este mare, pe cînd în ţesuturile sărace în macrofage — rinichi şi creier —, sinteza de interferon în unitatea de timp este scăzută. Se consideră, de asemenea, că interferonul este cel care iniţiază remisia în unele forme de cancer. Sistemul nervos central ocupă o poziţie particulară, deoarece este mai protejat de agenţii nocivi, prin barieră hematoencefalică. Totuşi, dacă această barieră este străbătută de agentul patogen sau în traume, microglia activată, care este o celulă mezenchimală ca origine, se transformă în celulă ameboidă, ce fagocitează şi digeră activ cu ajutorul enzimelor lizozomale.

Macrofagele şi monocitele activate sintetizează şi alte substanţe numite în general şi *monokine*. De asemenea, ele produc *prostaglandine*, care intervin în reglarea răspunsului imun celular şi umoral, prin supresia acestor două sisteme. Alte substanţe produse de macrofage stimulează formarea şi proliferarea limfocitelor T citotoxice, cît şi producerea de anticorpi faţă de antigenele T-dependente.

Manipularea antigenelor de către macrofage constituie substratul acţiunii lor specifice în elaborarea răspunsului imun mediat celular sau umoral. Ele nu produc anticorpi, dar indirect participă la acest proces, în sensul că încorporează antigenii, îi prelucrează sau îi procesează, după care, partea nedegradată a antigenului, este prezentată de macrofage celulelor imunocompetente T şi în special B, spre a fi recunoscut de receptorii acestora (fig. 150). Mecanismul este mult mai complex. Antigenele sînt captate de macrofage în două regiuni. Pe de o parte, în zona medulară a ganglionilor limfatici în zonele perifoliculare din splină, în care antigenele fagocitate sînt în mare parte eliminate rapid. Altă regiune este asociată foliculilor limfatici, în care antigenii sînt reţinuţi mai mult timp. Procesarea antigenului constă, mai întîi, în ataşarea acestuia la suprafaţa macrofagului, urmată de încorporarea sa în citoplasmă. Experimental, s-a arătat că fagocitoza este un proces radiorezistent, creşte în tratamentul cu estrogeni şi după injecţii cu endotoxine gram-negative şi descreşte în tratamentul cu cortizon. Complexele antigen-anticorp sînt fixate avid de suprafaţa macrofagelor, graţie receptorilor specifici, care sînt molecule de *anticorpi citofilici* a căror natură nu este deplin elucidată. Macrofagele posedă, de asemenea, *receptori pentru complement* (C), care diferit de receptorul pentru imunoglobină este sensibil la tripsinizare. Complementul este un compus proteic normal al serului sanguin, de natură globulinică. Activat de complexul antigen-anticorp sau de alte substanţe, complementul intervine în procesele de apărare. Fragmentul C_3b al celui de-al treilea component al complementului este cel care se leagă de receptorul macrofagului. În acest fel, complementul intervine în *clearance*-ul bacteriilor din circulaţie. Macrofagele pulmonare posedă receptori identici cu cei pentru IgG şi C_3b al complementului.

După captarea antigenului de către macrofage, o mare parte a acestuia este distrusă. Partea mai mică, nedegradată, care rămîne, este puternic imunogenă şi numai ea este capabilă de a fi recunoscută de limfocitele T imunocompetente. Recent, se descriu două mecanisme de prezentarea antigenului de către macrofage, limfocitelor, pentru recunoaştere. Unul de reţinere a antigenului nefagocitat la suprafaţa macrofagelor şi în funcţie de natura antigenului şi starea de activare a macrofagelor,

acesta poate fi reținut mai mult timp. Al doilea mecanism rezidă în eliberarea antigenului intracelular, acesta putînd să se atașeze de membrana altor macrafage

Prezentarea antigenului se realizează prin contactul direct dintre macrofage și limfocite, preferențial limfocitelor B, în regiunea perifoliculară a ganglionilor limfatici. Contactul sau aderența între limfocitele B și macrofage rezultă probabil din interacțiunea dintre receptorii citofilici (Fc) ai macrofagelor și receptorii imunoglobulinici ai limfocitelor B (L.E. Cooper, 1982). În organele limfoide în jurul macrofagelor se observă și *in vivo*, numeroase limfocite și plasmocite, prezența limfocitelor T-ajutătoare fiind și ea indispensabilă transformării blastice a limfocitelor B în plasmocite și deci declanșării sintezei de anticorpi. În elaborarea răspunsului imun, întregul proces rezidă în interacțiunea limfocitelor B, T și a macrofagelor.

3.3.3.3. Nivelul molecular al sistemului imun

Nivelul molecular al sistemului imun este reprezentat în special de antigeni și anticorpi sau imunoglobuline.

Antigenele sînt substanțe străine capabile de a induce răspunsul imun la om și alte animale competente imunologic; se caracterizează prin două proprietăți: 1) inițiază producerea de anticorpi, aceasta constituind proprietatea lor *imunogenă* și 2) reacționează specific cu anticorpii, a căror sinteză au declanșat-o. Partea moleculei de antigen răspunzătoare de imunogenitatea sa și de reacția cu anticorpul este numită *determinant antigenic* (epitop) sau *grupare determinantă*. Această grupare este exact conformată, are structură tridimensională și se potrivește precis unui loc de combinare cu anticorpul. Locul de combinare este regiunea anticorpului care funcționează ca *receptor* sau *unitate de recunoaștere a antigenului*, de la suprafața limfocitelor. Receptorii selecționează antigenii care posedă structura complementară de combinare. Odată antigenul selectat, el acționează ca purtătorul unei complexe serii de evenimente, din care rezultă *sinteza de anticorpi specifici*. Antigenii au specificitate autogenă, alogenă, xenogenă, de organ și funcțională. Cu cît distanța filogenetică între antigen și organismul gazdă este mai mare, cu atît mai mare este puterea imunogenă a antigenului.

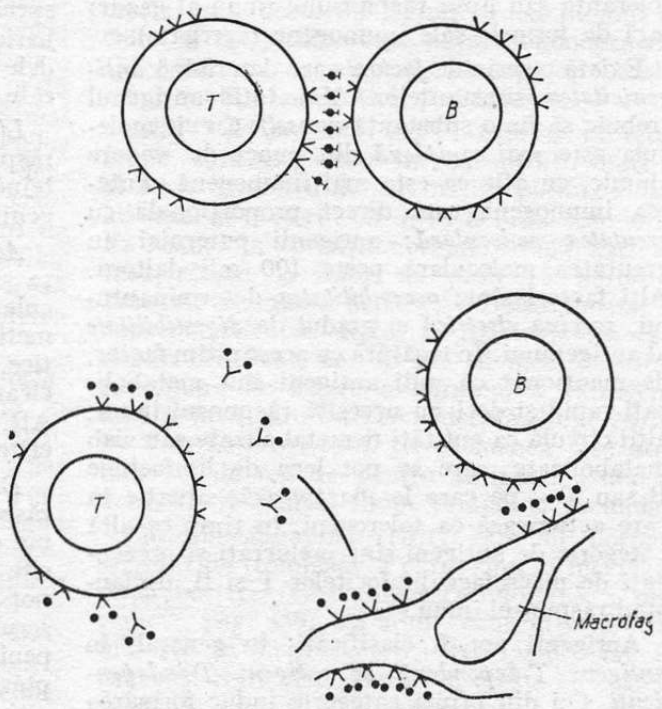


Fig. 150. — Două mecanisme ipotetice de cooperare între limfocitele T și B, în elaborarea răspunsului imun umoral. În imaginea de jos antigenul este prezentat celulelor imunocompetente (T, B) de către macrofag.

Haptenele sînt substanțe cu greutatea moleculară sub 1 000 daltoni, capabile să reacționeze cu anticorpii specifici sau cu limfocitele, dar incapabile să inducă sinteza de anticorpi. Ele sînt antigeni incompleți, adică fără proprietate imunogenă, care pot deveni determinanți antigenici (imunogene) numai prin atașarea la o moleculă purtătoare *(carrier molecule)*, cu care formează complexe *haptenă-purtător*. Sînt recunoscute numeroase haptene: monozaharide, peptide, substanțe aromatice, steroizi, droguri, baze purinice și pirimidinice, toxine, hormoni animali și vegetali, lipide, acizi nucleici. Printre haptenele mai reprezentative se numără: ACTH, angiotensina I și II, gastrina, bradikinina (hormoni de natură

peptidică), histamina, prostaglandina E_1, CAMP cGMP (hormoni nepeptidici), acid, folic, barbituricele etc. Unele haptene sînt *antigeni artificiali*, mult folosite în cercetarea imunochimică.

Tolerogenii sînt formele monomerice (neagregate) ale unui antigen, care răspund de toleranța sau lipsa răspunsului imun al gazdei față de formele sale imunogene (agregate).

Există o serie de *factori* care determină *antigenicitatea* substanțelor. Mai întîi antigenul trebuie să fie o substanță *nonself*. Cu cît molecula este mai *complexă* din punct de vedere chimic, cu atît ea este mai imunogenă. Puterea imunogenă este direct proporțională cu *greutatea moleculară;* antigenii puternici au greutatea moleculară peste 100 mii daltoni. Alți factori sînt: *accesibilitatea* determinantului, *sarcina electrică* și gradul de *digestibilitate* al antigenului. În legătură cu acest ultim factor, de menționat că unii antigeni sînt metabolizați rapid și deci nu necesită răspunsul imun; alții circulă ca entități nemetabolizate sau slab metabolizate, care se pot lega de limfocitele B sau T — pe care le inactivează, situație în care acționează ca tolerogeni, în timp ce altă categorie de antigeni sînt prelucrați și prezentați de macrofage limfocitelor T și B, declanșînd răspunsul imun.

Antigenii pot fi clasificați, în general, în *antigeni T-dependenți* și *antigeni T-independenți*. Cei din prima categorie induc formarea de anticorpi umorali specifici de către limfocitele B, prin intermediul limfocitelor T-*helper* (ajutătoare), care stimulează transformarea blastică a limfocitelor B în plasmocite. Antigenii T-independenți nu cer intervenția limfocitelor T-*helper* și macrofagelor în răspunsul imun. Ei activează direct limfocitele B — prin intermediul receptorilor acestora, inducînd transformarea lor în plasmocite. De subliniat că încadrarea într-una din cele două categorii de antigeni este determinată de proprietățile fizico-chimice ale antigenului.

Inițial, prin noțiunea de antigeni se înțelegea, de regulă, substanțele din structura membranelor bacteriene și a virusurilor. Astăzi se cunosc însă numeroase categorii de antigene, care, în funcție de natura lor chimică pot fi clasificați după cum urmează:

Proteinele au fost primele recunoscute ca antigene, deoarece moleculele lor complexe și de largă răspîndire, intră în structura tuturor organismelor animale, vegetale și a microorganismelor (bacterii, viruși).

Hidrații de carbon cu mare putere imunogenă sînt reprezentați de *polizaharide*. Mono- și dizaharidele sînt haptene. Polizaharidele intră în structura membranelor celulare și induc în special sinteza de imunoglobuline M. Polizaharidele ca polivinilpirolidona, lipopolizaharidele și endotoxinele microbiene sînt considerate antigene T-independente.

Lipidele nu induc formarea de anticorpi în răspunsul imun, decît în combinație cu proteinele, cu polipeptidele sintetice sau cu antigenii particulați, cum sînt hematiile.

Acizii nucleici induc formarea de anticorpi, ca și lipidele, numai prin conjugarea cu molecule purtătoare ca, serum-albumina bovină metilată, cu proteine sau cu polipeptide sintetice. În cercetarea clinică anticorpii antinucleari și antiacizi nucleici (anti-ADN și anti-ARN) s-au găsit în serul bolnavilor cu lupus eritematos sistemic.

Drogurile și alte substanțe chimice pot evoca răspunsul imun la om și animale prin mecanisme diferite, unele acționînd ca haptene. Folosite în tratamentul diverselor afecțiuni ele pot declanșa reacții alergice, inclusiv boala serului. Există tabele de droguri și substanțe penicilina, aspirina, chinina, chinidina, aminopterina etc.

Antigenele de transplant aparțin celulelor și țesuturilor unui organism. Ele fac parte din grupa mai largă a antigenelor determinate de genele *complexului major de histocompatibilitate* MHC *(major histocompatibility complex)* notat la om cu HLA *(human leucocyte antigen)*. Genele acestui complex ocupă *locus*-uri pe cromozomul 6 și răspund de sinteza de proteine și glicoproteine, ce reprezintă *antigenii HLA* = expresia fenotipică a acestor gene. Ei constituie markerii biologici ai specificității fiecărui individ al speciei. Pînă în prezent sînt cunoscuți circa 92 antigeni HLA și numărul lor este în creștere. Sînt prezenți în toate membranele celulelor nucleate, constituind 1—2% din proteinele acestor membrane și în concentrații joase se află în fluidele din țesuturi. O mare concentrație a antigenilor HLA se găsește în membranele leucocitelor și în special

a limfocitelor și trombocitelor. Din această cauză antigenii HLA de la suprafața limfocitelor sînt cercetați în examenele pentru selecția donatorilor, în grefele de organe. De asemenea, antigenii HLA sînt folosiți în cercetarea antropologică și în teste de stabilire a paternității. Sistemul HLA este similar sistemului ABO al grupelor sanguine și Rh, genele sale transmițîndu-se de la o generație la alta. Antigenele HLA se dezvoltă timpuriu prin ontogeneză, începînd din săptămîna a 6-a și persistă toată viața. Acești antigeni sînt implicați în: răspunsul imun celular de respingere a grefelor (rejecție), a protecției fătului în timpul dezvoltării intrauterine, de supraveghere a celulelor tumorale și se consideră că răspund de susceptibilitatea la boli, mai ales a bolilor autoimune. Genele complexului HLA reglează totodată producerea de anticorpi împotriva antigenelor T-dependente.

Antigenele tumorale — TAA *(tumour-associated antigens)*, precum și răspunsul imun în cancer și încercările de tratament imunologic specific și nespecific în această boală, au polarizat cercetarea în ultimele două decade, contribuind astfel la fundamentarea *imunologiei cancerului*. Astăzi se cunoaște că celulele tumorale posedă, pe lîngă antigenii de histocompatibilitate (HLA) și *antigeni proprii* care sînt de mai multe tipuri. Unii dintre aceștia sînt *antigeni tumorali specifici* — TSA *(tumour specific antigens)* neîntîlniți la nivelul altor celule. Alt tip este cel al *antigenilor induși de virusuri*, formați în nucleu sau de suprafață, de la nivelul membranei celulare tumorale. Se consideră că ei stau la baza reacțiilor de rejecția tumorilor de origine virală și a răspunsului acestora la imunoterapie. Cea de-a treia categorie este reprezentată de antigenii *oncofetali*. Dintre aceștia, mai amplu studiați sînt: antigenul carcinoembrionar — CEA *(carcinoembryonic antigen)*, alfa 1-fetoproteina — AFP și coriogonadotropina placentară umană — HCG *(human chorionic gonadotropin)*. Astăzi este cunoscut faptul că în timpul carcinogenezei și a dezvoltării unor tumori la adult, există tendința formării de componente celulare embrionare și fetale, de natură proteică, prin mecanism de derepresare genică. Concentrația acestor proteine embrionare, ce se desprind de pe membranele celulare ajungînd în plasmă, crește mult în serul bolnavilor cu anumite forme de cancer și scade după extirparea chirurgicală sau alte metode pozitive de tratament al tumorilor. Din această cauză sînt folosite în teste de *screening* în depistarea, stabilirea prognosticului și urmărirea tratamentului la acești bolnavi.

Antigenul carcinoembrionar (CEA), glicoproteină a celulelor endodermale fetale, la adult crește mult peste 2,5 ng/ml în carcinomul de colon și rect, tumori de natură endodermală. De asemenea, concentrația sa depășește limita menționată, la cirotici și fumători.

Alfa 1-fetoproteina (AFP) este o proteină fetală, care se găsește în concentrații mari în al 3-lea trimestru de sarcină, în plasma sîngelui fetal și matern, cît și în lichidul amniotic. Ea scade, în condiții normale, după naștere, însă, ajunge la valori de peste 16 ng/ml la bolnavii de cancer hepatic, coriocarcinoame și cancer testicular. Rolul ei fiziologic nu este deplin clarificat, dar se știe că prezintă afinitate mare de legare a hormonilor estrogeni, fapt pentru care este considerată drept *purtător (carrier) hormonal*. De asemenea, i se atribuie rol de reglare pentru antigenii T-dependenți în răspunsul imun primar și secundar.

Coriogonadotropina (HCG) este un hormon secretat de trofoblast, a cărui sinteză încetează după naștere (vezi „funcția endocrină a placentei", pag. 459). La adult, concentrația ei se mărește în hepatoame și teratoame, iar în cancerul testicular și ovarian crește cu o frecvență de peste 90% din cazuri.

Tot din grupa antigenilor oncofetali fac parte: *sialoglicoproteina*, cu titru mare în cancerul gastric; *proteina oncofetală pancreatică* ce crește în tumorile pancreatice; *fosfataza alcalină placentară* (Regan antigen), din diverse alte tumori și *fosfataza acidă prostatică* în cancerul de prostată. În prezent, există numeroase încercări de producere, a antiserurilor monospecifice, pornind de la antigenii oncofetali. Întrebarea care rămîne de mare actualitate este: cine derepresează genele care răspund de sinteza acestor antigeni?

Anticorpii sau **imunoglobulinele** sînt globuline serice și din fluidele tisulare, sintetizate de plasmocite în urma stimulării limfocitelor B de către antigeni (fig. 149). Capacitatea producerii de anticorpi specifici ca răspuns la nenumăratele tipuri de antigeni este considerată un proces biologic spectacular. Anticorpii

sînt elemente fundamentale ale imunității umorale care este specifică vertebratelor. Prin reacția cu antigenul care le-a declanșat sinteza, ei formează complexe antigen-anticorp, care, prin interacțiunea cu *complementul* — un sistem de proteine serice —, determină fagocitoza și liza celulelor sau particulelor pe care s-au fixat anticorpii.

Imunoglobulinele, notate prescurtat Ig, sînt împărțite în: clase, subclase și tipuri. Pe baza greutății moleculare, în 1937, au fost divizate în două clase: Ig, cu *greutate moleculară mare* (900 000 daltoni) sau imunoglobuline macro, notate IgM și Ig cu *greutate moleculară mică* (150 000 daltoni) notate IgG. După introducerea, în 1953, a imunoelectroforezei a fost identificată IgA iar în perioada 1960—1970 s-au evidențiat, în serul uman, alte două clase mici, IgD și IgE, în prezent fiind cunoscute 5 clase. Ulterior, două din aceste 5 clase, IgG și IgA, au fost divizate în subclase, cu determinanți antigenici specifici. După concentrația lor în ser subclasele de IgG sînt în număr de patru: IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, iar IgA, cu două subclase: IgA_1 și IgA_2.

Astăzi este bine cunoscută structura chimică a moleculelor de imunoglobuline (fig. 151). Mai întîi (1967) s-a arătat că molecula de IgG este formată din trei fragmente. Două dintre acestea sînt fragmente de legare a antigenului, notate Fab *(fragment antigen-binding)* și al treilea, fragmentul cristalizabil, notat Fc *(fragment crystallizable)*, care este lipsit de activitate imunoglobulinică. De asemenea, s-a precizat că aceste fragmente sînt formate din lanțuri polipeptidice de două tipuri: lanțul greu (H) și lanțul ușor (L), întîlnite la toate vertebratele. Fiecare din cele două lanțuri prezintă un anumit număr și o anumită secvență a aminoacizilor. Extremitatea terminală a fragmentelor Fab, de legare a antigenilor reprezintă regiunea lor variabilă (V), cu cea mai mare heterogenitate în secvența aminoacizilor, ceea ce explică posibilitatea de reacție cu nenumărate tipuri de antigeni a unor clase și subclase de imunoglobuline reduse numeric. Lăsînd la o parte noțiunile de detaliu și proprietățile fizico-chimice, în continuare se vor reda activitățile biologice ale imunoglobulinelor.

IgG, a cărei concentrație atinge valori de 80—90%, este principala imunoglobulină (fig. 151). Cantitatea mare din serul sanguin trăduce rolul său major în reacțiile imune antibacteriene, antivirale și antitoxice. Avînd greutatea moleculară mică, de 140 000—190 000 la diverse specii, IgG este singura imunoglobulină care străbate bariera placentară. De aceea, anticorpii IgG sînt cei care conferă imunitate pasivă nou-născutului în primele 6 luni după naștere, timp în care se produce activarea sistemului imun al acestuia. Întrucît IgG fixează complementul, este folosită în clinică pentru prevenirea eritroblastozei fetale (vezi, pag. 537). O caracteristică principală a anticorpilor din această clasă este aceea că IgG sînt sintetizate în cantități mari și acționează prompt în răspunsul imun secundar, deci după stimularea antigenică inițială. Ei mediază astfel memoria imunologică de lungă durată.

IgM reprezintă doar 5—10% din totalul imunoglobulinelor serice, dar din punct de vedere al acțiunii, constituie *prima linie de apărare* a sistemului imun (fig. 151). Molecula ei pentamerică, ce conține 10%, hidrați de carbon, este cea mai mare dintre imunoglobuline, avînd greutatea moleculară de 900 000 daltoni. Din această cauză ea nu străbate bariera placentară. În filogeneză, IgM are o largă arie de răspîndire, considerată cea mai primitivă imunoglobulină. Ontogenetic, este sintetizată timpuriu în viața postnatală, iar la unele specii este produsă chiar de făt, în uter, fiind principala imunoglobulină de la suprafața limfocitelor B ale nou-născutului. Acționînd în răspunsul imun primar, IgM este sintetizată în circa 4 zile de la expunerea la antigen, precedînd astfel apariția IgG, care, la rîndul său, îi controlează rata de sinteză. Aparent, specificitatea IgM față de determinanții antigenici este mai mică decît a IgG. În acțiunea ei îmbracă bacteriile și alte particule antigenice și prin participarea pronunțată în procesele de aglutinare și opsonizare, pregătește antigenii pentru fagocitoză. De asemenea, fixează rapid complementul și are rol în inducerea lizei unor celule. Intervine în reacțiile de transfuzie, fiind considerată o izohemaglutinină majoră, anti-A sau anti-B. Unii factori reumatoizi și autoanticorpi sînt asociați cu IgM.

IgA se găsește în organism sub formă *serică* și *secretorie* (fig. 151). Acestea nu sînt omoloage

subclaselor de IgA, individualizate chimic, ci țin de localizare și sugerează mai bine activitățile ei biologice.

IgA serică are greutatea moleculară de 170 000 daltoni și nu trece din sînge în glandele endocrine sau prin mucoase, ca cea secretorie. În sînge ea formează mai multe varietăți de anticorpi: antipoliomelitici, antidifterici, antiinsulinici și izohemaglutinine, dar nu ca mecanisme de apărare unice. Anticorpii IgA nu fixează complementul. La indivizii cu deficiență de IgA, există o incidență crescută a bolilor autoimune, cu autoanticorpi față de antigeni ca: tireoglobulina, țesutul suprarenalian, anti-ADN. Pe de altă parte, se consideră că absența completă a IgA nu exclude o stare de sănătate bună, în care se crede că rolul IgA este preluat de IgM.

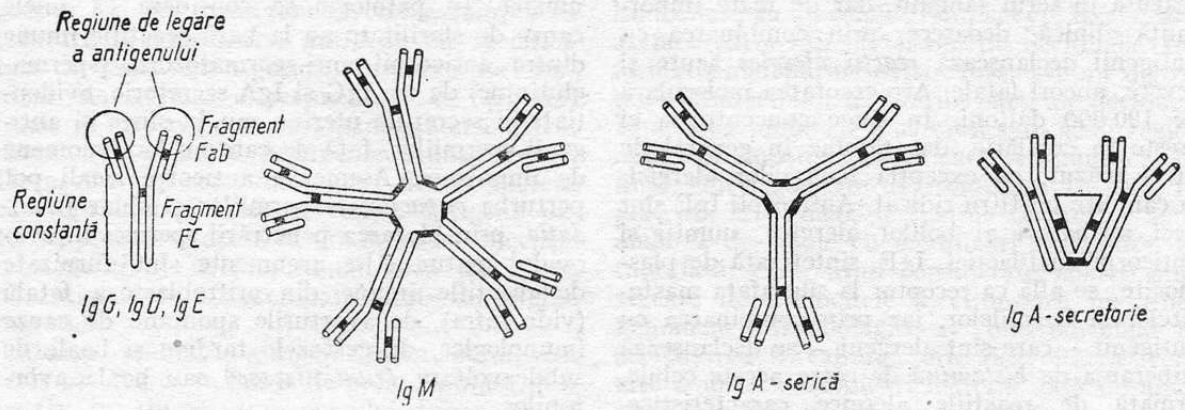


Fig. 151. — Structura imunoglobulinelor (schemă).

IgA secretorie, cu greutatea moleculară de 400 000 daltoni, este principala imunoglobulină, care asigură *imunitatea locală*, la nivelul *mucoaselor:* digestivă, respiratorie, genitală și urinară. Ea se află în salivă, mucusul nazal, în colostru, în secrețiile intestinale, unde formează corpoanticorpii, în secrețiile genitale (vaginale) și urină. Prin reacția cu antigenii, IgA formează complexe antigen-anticorp neabsorbabile, prevenind astfel pătrunderea prin mucoase a agenților nocivi. Așa se explică titrul mare de anticorpi circulanți împotriva antigenilor alimentari la indivizii cu deficiență de IgA. Dacă agenții patogeni au trecut de bariera epitelială a mucoaselor, IgA participă ca opsonină la procesele de fagocitoză ale macrofagelor din submucoasă. Totodată, pe lîngă rolul foarte important de prevenire a infecțiilor virale și bacteriene, cu cale de pătrundere digestivă și respiratorie, imunizarea locală stă la baza vaccinărilor cu vaccinuri administrate pe cale orală. Limfocitele B comise, care sintetizează IgA sînt situate în *lamina propria* a mucoasei (corion). La acest nivel ele sintetizează molecula dimerică de IgA, căreia, în timp ce străbate celulele epiteliale, i se atașează o *componentă secretorie*, prin care se deosebește de IgA serică. Se consideră că această componentă secretorie facilitează transportul transpitelial și totodată protejează IgA de acțiunea enzimelor proteolitice. În final, imunoglobulina ajunge în lumenul glandular și intestinal, în colostru etc. De subliniat rolul important al IgA secretorie, împotriva florei intestinale, potențial patologică. Zona în care acționează justifică definirea ei ca *a doua linie de apărare* după epiteliul de suprafață al mucoaselor: digestivă respiratorie, urinară, genitală.

IgD constituie o clasă minoră de imunoglobuline în comparație cu precedentele (fig. 151). Ea a fost descoperită inițial în serul bolnavilor cu mielom multiplu și are greutatea moleculară de circa 180 000 daltoni. Structura chimică a IgD este similară cu a celorlalte imunoglobuline, dar sînt puțin cunoscute proprietățile ei imune. În serul sanguin se găsește în concentrație scăzută de 0,03 mg/ml și reprezintă 0,001% din totalul imunoglobulinelor. În prezent, se cunoaște că IgD este un receptor major de la suprafața limfocitelor B, găsindu-se în membrana acestora în proporție de 10—

14%, mai cu seamă la nou-născut. IgD crește în sarcină, în special în timpul travaliului și deseori la bolnavii cu alergii. De asemenea, este crescută în boala Hodgkin, iar uneori se asociază cu boli autoimune.

IgE este o imunoglobulină cu concentrație scăzută în serul sanguin, dar de mare importanță clinică, deoarece, prin combinarea cu antigenii declanșează *reacții alergice* acute și severe, uneori fatale. Are greutatea moleculară de 190 000 daltoni. În sînge concentrația ei crește în copilărie, dar rămîne în general de nivel scăzut, cu excepția bolnavilor alergici, la care are un titru ridicat. Anticorpii IgE sînt deci mediatori ai bolilor alergice, numiți și anticorpi anafilactici. IgE, sintetizată de plasmocite, se află ca receptor la suprafața mastocitelor și bazofilelor, iar prin combinarea cu antigenii — care sînt alergeni — se declanșează eliberarea de *histamină* de către aceste celule, urmată de reacțiile alergice caracteristice. Plasmocitele responsabile de sinteza IgE sînt abundente nu numai în tegument, ci și sub epiteliul mucoasei digestive și respiratorii, ca și mastocitele producătoare de histamină. Așa se explică edemele de origine alergică de la nivelul acestor mucoase, astmul bronșic produs de alergeni etc. IgE crește și în bolile parazitare, dar rolul ei în aceste afecțiuni nu este elucidat.

3.3.4. RELAȚIILE IMUNOLOGICE DINTRE MAMĂ ȘI PRODUSUL DE CONCEPȚIE (EMBRION ȘI FĂT)

În medicina contemporană, relațiile imunologice dintre organismul matern, pe de o parte, și embrion și făt, pe de alta, constituie o problemă de mare actualitate, atît din punct de vedere biologic, cît și acel al patologiei.

După cum s-a arătat, produsul de concepție cu dezvoltare armonioasă în uter timp de 40 de săptămîni, reprezintă pentru organismul matern o *semialogreft*. El este o *izogreft* prin proteinele sintetizate de genele moștenite de la mamă și *alogreft* prin cele de origine paternă. În asemenea condiții, precum și prin suprafața mare de contact de circa 14 m², dintre sîngele matern din spațiile interviloase și vilozitățile părții fetale a placentei, care ar putea fi numită și *suprafața de contact imun*, este logic ca între cele două organisme să se producă un *conflict imunologic*.

Argumente majore, în acest sens, sînt aduse de cercetări experimentale recente, efectuate pe animale de laborator, cît și de patologia umană. În patologie se consideră că unele cauze de sterilitate au la bază reacțiile imune dintre anticorpii anti-spermatozoizi (spermaglutinine) de tip IgG și IgA secretorie, evidențiați în secrețiile uterine sau în sînge și antigenii spermiilor, față de care au loc fenomene de imunizare. Asemenea anticorpi locali pot perturba *capacitatea* spermiilor și chiar *fecundația*, prin blocarea penetrării spermei în ovaovulul matur. Alte argumente sînt furnizate de reacțiile imune din eritroblastoza fetală (vide infra), de avorturile spontane de cauze imunologice, de gestozele tardive și boala de subdezvoltare *(runt disease)* sau boala avortonilor.

În condiții normale s-a demonstrat că reacții imune între cele două organisme au loc încă din primele faze ale dezvoltării, începînd cu implantația și pînă la naștere. Însăși nașterea ar fi condiționată de procese imune, precum cel autoimun de senescența placentei, cu acumularea de fibrină la nivelul acesteia și altele mai puțin cunoscute.

Dar, cu toate progresele realizate în acest domeniu, se poate preciza că pînă în prezent problema relațiilor imune materno-fetale nu este deplin descifrată. Dovadă sînt *ipotezele* multiple, care tind să explice mecanismele prin care dezvoltarea intrauterină, cu durată și termen de naștere precise și caracteristice fiecărei specii, se desfășoară normal în uterul matern. Aceste mecanisme sînt complexe și, după cum se va vedea, procesele imune iau parte la menținerea și dezvoltarea normală a embrionului și fătului în uter. De menționat că, elucidarea parțială a unora din aceste, mecanisme a beneficiat de rezultatele actuale obținute în imunologia transplantului și a cancerului experimental.

La începutul cercetărilor clasice de imunologia dezvoltării intrauterine a existat părerea că blastocistul, trofoblastul și țesuturile embrionare sînt slab antigenice. În acest context, Little, în 1924, afirma că „embrionul nu are caracteristici fiziologice definite suficient pen-

tru a fi recunoscute de către mamă". Ulterior însă, P. J. Olds (1968) găsește antigene de histocompatibilitate la suprafața celor două blastomere și a celulelor morulei. W.D. Billington (1964, 1970) a evidențiat antigene de histocompatibilitate' HLA, de structură glicoproteică, la oul uman în stadiul de blastocist, precum și în membrana trofoblastului și a țesuturilor embrionare, antigene cu specificitate de țesut. Un argument în plus a fost furnizat de grefele experimentale de țesuturi fetale în alte regiuni ale organismului matern, urmate de rejecția țesuturilor transplantate. De asemenea, cercetările au infirmat ipoteza că embrionul și fătul nu conțin antigene paterne, precum și aceea că produsul de concepție este menținut în uter numai prin jumătatea de antigene de histocompatibilitate de origine maternă.

Odată stabilită antigenicitatea oului, s-a emis părerea că în fazele de preimplantare, respectiv în timpul transportului tubar, cît și blastocistul neimplantat în endometru sînt protejate de reacțiile imune materne prin *zona pellucida* impermeabilă la proteine de tipul imunoglobulinelor. Experimental însă blastocişti fără *zona pellucida* au fost menținuți în viață în uterul unor femele hiperimunizate.

Prin implantația blastocistului se realizează primul contact direct între sinciţiotrofoblast și endometrul de sarcină, deci un contact între două țesuturi genetic diferite. Trofoblastul fiind antigenic, există posibilitatea descărcării unor fracțiuni solubile ale acestor antigene în sîngele matern. Din placenta de maimuță s-a izolat un antigen trofoblastic, reprezentat de o proteină cu greutatea moleculară de 35 000, care reacționează numai cu IgG. Pe seama acestei reacții au fost puse avorturile provocate de serurile antitrofoblastice, injectate la femelele gravide. În plus, în sîngele matern au fost puși în evidență anticorpi circulanți împotriva antigenilor trofoblastici, împotriva antigenilor incompatibili de grup sanguin și a altor componente antigenice embriofetale. Acești anticorpi sînt de tipul IgG și producerea lor în sarcină este o trăsătură comună tuturor mamiferelor vivipare. Toate acestea sînt premise ale unui *conflict imunologic umoral*, prezent încă din primele stadii ale dezvoltării intrauterine, dar care *in vivo* este inhibat. Problema care se ridică este aceea a mecanismelor care inhibă totuși realizarea răspunsului imun.

În prezent se cunosc și premise ale unui *conflict imun celular*. *In vitro*, contactul dintre limfocitele gravidei și trofoblast determină liza, trofoblastului, prin acțiunea citotoxică a limfocitelor T. Cercetări *in vivo* au arătat că, în timpul implantării, în endometrul din jurul blastocistului se produce un anumit infiltrat limfocitar sau cu celule „lymphocyte like", care ar face parte din însăși reacția deciduală. Informații mai puține există însă, asupra distribuției limfocitelor în diferite părți ale deciduei. În a doua jumătate a sarcinii s-au găsit regional și plasmocite, despre care se spune că, în final, sînt fagocitate de trofoblast. În plus, în placenta la termen, se susține că are loc acumularea de celule cu modificări antigenice de suprafață, care, fiind considerate *nonself* sînt atacate de limfocitele T citotoxice materne. Fenomenele imunologice ar contribui chiar la declanșarea travaliului, prin dezvoltarea treptată a unei sensibilizări materne față de antigenii specifici placentari și fetali.

În explicarea mecanismelor care stau la baza relațiilor imune dintre organismul matern și făt (fig. 152), s-au conturat și emis pînă în prezent, mai multe ipoteze, care vor fi analizate succesiv:

— uterul, un organ privilegiat din punct de vedere imunologic;
— mascarea antigenilor trofoblastici de bariera acelulară de fibrinoid și fibrină;
— bariera utero-placentară;
— hormonii materni și placentari;
— toleranța imunologică;
— facilitarea imunologică.

● **Uterul, un organ privilegiat din punct de vedere imunologic,** a fost una dintre primele ipoteze elaborate în explicarea relațiilor imune dintre mamă și produsul de concepție. Ideea a pornit de la structura endometrului. Faptul că endometrul este sărac în vase limfatice a condus la comparația uterului cu alte organe de acest fel, cum sînt: creierul, camera anterioară a globului ocular, testicului, cartilajul la nivelul cărora nu se produce rejecția țesuturilor grefate.

Această ipoteză a fost repede infirmată prin aceea că sarcinile ectopice sau extrauterine sînt la fel de bine tolerate de organismul matern, ca și cele uterine. Din contră, experimental s-a demonstrat că uterul de șobolan prezintă reacții imunologice asemănătoare cu ale altor organe. Endometrul respinge grefele cutanate

de la un șobolan de tulpină diferită (incompatibil genetic) prin reacție de rejecție realizată în timp util, chiar în condițiile pregătirii prealabile a endometrului cu hormoni estrogeni, Dacă o asemenea grefă se efectuează de la un șobolan compatibil genetic, în faza de preimplantație sau după tratament cu estrogeni. endometrul primește grefa (A.E. Beer și R.E. Billingham, 1970, 1971). Pe baza acestor experimente s-a constatat că reacția deciduală și creșterea concentrației hormonilor estrogeni. sînt condiții nu numai pentru implantația normală a blastocistului, ci și a primirii unei grefe. În plus, în alogrefe uterine s-a observat că procesul de rejecție de la nivelul endometrului se însoțește de reacția țesutului limfoid al ganglionilor limfatici regionali care se hipertrofiază. Aceste constatări pledează pentru funcții normale din punct de vedere imun, la nivelul uterului, despre care nu se poate spune că este un organ privilegiat imunologic. Cercetările au introdus în temă însă reacția deciduală și rolul hormonilor estrogeni în realizarea toleranței uterine față de blastocist sau de grefă.

● **Mascarea antigenelor trofoblastice de bariera acelulară de fibrinoid și fibrină.** Au fost prezentate unele dintre dovezile privind antigenitatea trofoblastului. Ea nefiind în prezent contestată, s-au căutat și aprofundat noi explicații pentru inhibiția conflictului imun.

Una dintre ele o constituie stratul de **fibrinoid** de la nivelul zonelor de contact ale placentei cu țesuturile uterului și sîngele matern (fig. 152). Se consideră că acest strat maschează antigenii trofoblastici HLA și inhibă reacția de respingere a blastocistului încă din etapele inițiale, de apariție a trofoblastului și implantația acestuia în endometru. Fibrinoidul este o substanță omogenă microscopic, ce se colorează intens cu coloranți acizi ca eozina și topografic alcătuiește, la nivelul placentei, straturile descrise de Nitabuch, Rohr și Langhans (vezi, pag. 228—229). Se afirmă că fibrinoidul ar fi sintetizat de citotrofoblast sau că ar rezulta din celulele și fibrele colagene distruse prin invazia endometrului de către sincițiotrofoblast. Unii autori consideră că în contactul direct dintre trofoblast și celulele endometrului, apar punți intercelulare cu schimb de informații și recunoaștere între două țesuturi cu zestre genetică diferită. Consecința o constituie debutul producerii stratului izolator de fibrinoid care are la bază tot un mecanism imun. Ca structură chimică, fibrinoidul este un complex format dintr-o mucoproteină acidă, bogată în triptofan, din acid hialuronic și acid sialic (Brabbury și colab., 1965). Dintre aceste componente important este acidul sialic, ale cărui grupări carboxil ionizate îi conferă o puternică sarcină electrică negativă. El formează astfel o *barieră electrochimică* la suprafața trofoblastului placentar. Limfocitele materne, și ele cu sarcină electrică negativă, ar fi respinse de trofoblast. Acesta ar fi unul dintre mecanismele de blocare a unui conflict imun celular. Currie și colab., în 1968, au demonstrat experimental că distrugerea enzimatică a fibrinoidului prin expunere la *neuraminidiază*, o enzimă ce îndepărtează prin hidroliză grupările terminale de acid sialic din mucoproteine, eliberează antigenele de histocompatibilitate HLA de stratul chimic protector și trofoblastul devine antigenic. Un alt mecanism prin care sacidul sialic inhibă detecția antigenilor trofoblastici este cel de blocare sterică. De menționat că depunerea de fibrinoid, care începe odată cu implantația blastocistului, crește în prima parte a gestației, după care scade și se continuă cu depunerea de fibrină.

Fibrina este o substanță asemănătoare cu fibrinoidul. Ea diferă de acesta prin unele reacții histochimice (Singer și Wislocki, 1948) și prin aspectul ei microscopic granular sau fibrilar. Cantitatea de fibrină de la nivelul zonelor de joncțiune și de la suprafața vilozității placentare crește în a doua jumătate a sarcinii pînă la naștere.

Rolul de barieră imună al acestor substanțe este combătut de constatarea că membrana acelulară pe care o formează nu este continuă. S-ar putea ca acest rol să fie efectiv mai ales în primele etape ale dezvoltării intrauterine. Despre fibrină se afirmă că ocupă doar 8% din suprafața de contact.

● **Bariera utero-placentară.** Unul din argumentele inițiale privind explicarea protecției imune a fătului în uterul matern a fost acela care considera placenta drept o *barieră anatomică* etanșă între cele două organisme.

Ipoteza a fost sugerată de M.F. Woodruff, în 1958, și întărită de cercetările lui B.T. Jackson și colab., din 1967. Jackson a implantat subcutanat la feți aflați în uterul matern, prelungiri pediculate din epiploonul mare *(omentum majus)* al mamei, ocolind astfel pla-

centa. Rezultatul a fost moartea fetilor în uter prin fenomene de anasarcă feto-placentară, în decurs de 48—72 ore de la practicarea acestora.

Cercetări ulterioare de ultrastructura placentei și asupra schimburilor transplacentare au demonstrat că placenta nu poate fi considerată decît o *barieră funcțională* complexă. Pe lîngă schimburile fiziologice, realizate prin difuziune, transport activ (vezi „Funcțiile placentei", pag. 236), s-a demonstrat că placenta trimite în circulația maternă celulele gigante trofoblastice, este permeabilă la anticorpi și chiar la transfer celular.

Celulele gigante sînt, după cum s-a arătat, mase multinucleate de sincițiotrofoblast. Unele dintre ele se desprind și pătrund adînc în decidua bazală și chiar în miometrul adiacent unde pot fi mai dense decît în deciduă. De asemenea, se cunoaște, că celulele, de astă dată citotrofoblastice, invadează peretele vaselor utero-placentare. Cele mai numeroase celule gigante sînt la jumătatea perioadei de gestație, dar persistă în peretele uterin pînă după naștere. Boyd și Hamilton (1960) susțin că ele secretă hormoni placentari și sintetizează enzime. În orice caz, prezența constantă a celulelor gigante, cu zestre genetică diferită, în mijlocul țesuturilor uterine, poate contribu la explicarea parțială a modului de realizare a toleranței imune materne și inhibiția reacției de respingere.

Alte celule gigante, desprinse ca muguri sincițiali *(syncytial sprouts)* de la suprafața vilozităților coriale, ajung în spațiile interviloase, în proporție de 100 000 sau 1 g pe zi.

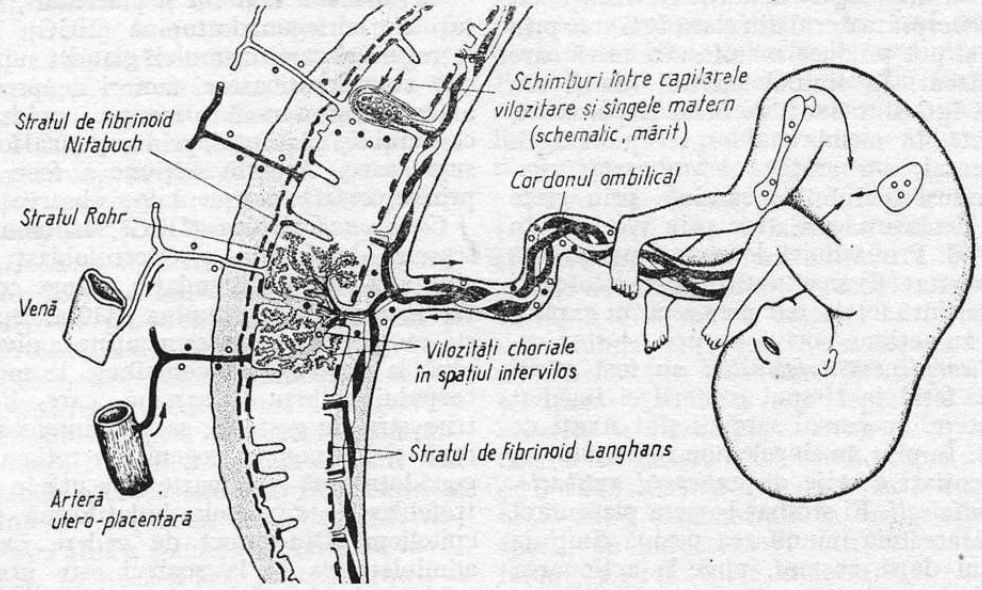


Fig. 152. — Relațiile imune dintre organismul matern și produsul de concepție.

Mai departe, prin venele utero-placentare materne și circulația venoasă sistemică, ele ajung în circulația pulmonară, fiind distruse în arteriolele și capilarele pulmonare materne. La acest nivel nu s-au găsit urmele unui conflict imun, lipsind semnificativ acumularea în pulmon, de celule inflamatorii, țesut de granulație sau de fibrină (Park, 1965). Asemenea observații au contribuit la emiterea *ipotezei lipsei de antigenitate a trofoblastului* în comparație cu țesuturile embrionare și fetale, ipoteză care a fost combătută ulterior, prin punerea în evidență a anticorpilor antitrofoblastici. Se afirmă că acești anticorpi nu sînt nocivi *in vivo* din cauza stratului de fibrinoid de la suprafața trofoblastului.

Placenta constituie o barieră normală pentru *imunoglobulinele* cu moleculă mare și cu o anumită conformație stereochimică, așa cum sînt IgM și IgA. Pînă în prezent nu există dovezi privind trecerea de IgD și IgE. Placenta este permeabilă în schimb, la anticorpii din clasa IgG, care în serul nou-născutului au fost

găsiți în concentrații mai mari decît în sîngele matern. Transferul de IgG este semnificativ între săptămînile a 22-a și a 30-a de viață intrauterină. Ele se egalizează în sîngele matern și fetal în luna a 9-a, iar după naștere, concentrația IgG din sîngele fetal depășește cu 20—30% pe cea din sîngele matern. De menționat că *autoanticorpii* materni din clasa IgG trec prin placentă și pot produce manifestări trecătoare la nou-născut. În timpul sarcinii, mulți din anticorpii IgG sînt fixați de celulele placentei, care poartă în membrana lor receptori IgG. Experimental, s-a arătat că *anticorpii citotoxici* produși înainte de sarcină, prin grefe cutanate de la masculi, trec prin placentă în sîngele fetal. Prin tehnici de imunofluorescență s-a demonstrat fixarea anticorpilor citotoxici pe celulele țintă fetale, dar nu s-a putut explica de ce nu au acțiune nocivă asupra acestor celule. *Anticorpii antitrofoblastici* au fost găsiți în sîngele fetal în timpul nașterii și imediat după naștere. În cursul sarcinii sînt fixați de trofoblast. În plus, în sîngele nou-născutului au fost evidențiați o serie de *anticorpi antibacterieni* și *antivirali*. Ei străbat bariera placentară și conferă acestuia imunitatea pasivă timp de cîteva luni după naștere, pînă la acționarea propriului sistem imun.

Cercetări stimulate de izoimunizarea față de antigenele ABO și Rh(D) ale eritrocitelor fetale, ca și evidențierea în serul gravidelor de anticorpi anti-plachetari fetali, au demonstrat că prin placentă are loc un *transfer celular*. S-a estimat că *eritrocitele* fetale trec prin placentă în circulația maternă în proporție de 6,7% în primul trimestru de gestație, 15,8% în al doilea și 28,9% în al treilea. În cursul travaliului, transferul este mult mai mare (F. Cohen și W.W. Zuelger, 1967), probabil prin fisuri ale membranei interhemale. Transferul de *leucocite* fetale, cu antigenitate mult mai pronunțată decît eritrocitele, s-ar produce mai ales în primul trimestru de gestație și în timpul travaliului. Imunizarea față de ele este mai redusă, deoarece leucocitele fetale ar fi distruse în mare parte în circulația maternă. *Limfocitele* fetale, bogate în antigeni de transplantare, trec prin placentă în circulația maternă încă din săptămîna a 14-a de gestație. Probabil, ele migrează prin endoteliul capilar și trofoblast, contribuind la instaurarea toleranței imune materne față de făt. În 1969, Walkmowska și colab. folosesc detectarea, în sîngele matern, a limfocitelor fetale cu cromozomi sexuali XY, în stabilirea prenatală a sexului. Desai și Creger (1963) au demonstrat și trecerea inversă de limfocite materne în circulația fetală, sugerînd că aceasta ar contribui la instalarea toleranței imune a fătului față de țesuturile materne.

● **Hormonii materni și placentari,** reprezentați de coriogonadotropină (HCG), hormonii estrogeni și corticosteroizii glandei suprarenale, sînt considerați astăzi factori de prevenire ai atacului imun matern asupra produsului de concepție și placentei, prin acțiunea lor imunosupresoare. Această acțiune a fost stabilită prin cercetări experimentale și observații clinice.

Coriogonadotropina (HCG), hormon proteic secretat de sinciții- și citotrofoblast încă din ziua a 9-a de la fecundație, atinge concentrația maximă în săptămîna a 10-a. După această etapă, secreția ei se menține la nivel scăzut pînă la naștere. Ea contribuie la menținerea corpului galben de sarcină, care, în primul trimestru de gestație, secretă intens progesteronă și hormoni estrogeni. Secreția de coriogonadotropină este foarte crescută în tumorile trofoblastice ca, mola hidatiformă și corioepiteliom. Din punct de vedere *imunologic*, administrarea ei la șoareci este urmată de scăderea în greutate a timusului și limfopenie. De altfel și la om s-a descris, în cursul gestației, involuția temporară a timusului, o oarecare scădere a mărimii ganglionilor limfatici și reducerea, într-un anumit grad a numărului limfocitelor T, imunocompetente, prin inhibiția multiplicării lor. O altă dovadă a fost adusă experimental de Pearse și Kaiman (1967), care au arătat că tratamentul cu HCG, la șoareci cu grefe cutanate, prelungește supraviețuirea grefelor, probabil tot prin acțiune asupra limfopoiezei. De asemenea, anticorpii anticoriogonadotropină, obținuți experimental, s-a constatat că blochează corpul galben și ca urmare perturbă dezvoltarea placentei și a fătului. Totodată, administrați la animale de laborator gestante determină avorturi precoce și răresc numărul de sarcini.

Hormonii estrogeni, reprezentați de estradiol, estronă și estriol, sînt steroizi secretați inițial de corpul galben și ulterior de sincițiotrofoblast, în tot cursul gestației. Concentrația lor este proporțională cu creșterea în greutate a placentei. Cercetări experimentale cu estrogeni marcați radioactiv au demonstrat că uterul negravidic, în comparație cu alte organe,

reține cele mai mari cantități de estrogeni. *Imunologic*, hormonii estrogeni au acțiune imunosupresoare. Unul din argumentele ipotezei lipsei de antigenitate a trofoblastului sau a antigenității slabe a acestuia a fost tocmai secreția sa de hormoni estrogeni. Alți autori susțin că grămezile de sincițiotrofoblast dispersate în peretele uterului gravid împiedică răspunsul imun matern prin estrogenii pe care îi secretă. De asemenea, dozele mari de estrogeni nu induc avortul. Estrogenii, asemănător cu HCG, scad numărul de limfocite imunocompetente, produc atrofia ganglionilor limfatici, prelungesc supraviețuirea grefelor și a tumorilor trofoblastului.

Hormonii corticosteroizi ai glandei suprarenale, a căror secreție crește în cursul gestației, prezintă *acțiune imunosupresoare*, precum și antiinflamatorie, mai bine cunoscute. Ei produc limfopenie, afectînd atît limfocitele T, cît și B. Preponderent, însă, afectează limfocitele T. În splină, sub acțiunea lor, scad în mod pronunțat și limfocitele B. Plasmocitele sînt mai puțin sensibile la corticosteroizi. De asemenea, ei reduc volumul organelor limfoide periferice, inclusiv pulpa albă a splinei și determină involuție timică. În același fel, prin intermediul cortizonului, acționează ACTH-ul hipofizar. Avantajul corticosteroizilor este acela că nu acționează asupra precursorilor globulelor albe și roșii din măduva hematopoietică, ci numai asupra celulelor mature. În sarcină, cortizonul, deși este limfopenic, nu afectează hipersensibilitatea întîrziată. Corticosteroizii contribuie la redistribuirea limfocitelor, *scad sinteza de proteine* și, prin stabilizarea membranelor lizozomale din macrofage și granulele polimorfonuclearelor, împiedică eliberarea factorilor ce intervin în procesele inflamatorii.

Acțiunea acestor hormoni asupra limfocitelor T și B în cursul gestației, poate explica în parte inhibiția răspunsului imun celular și umoral matern față de produsul de concepție.

● **Toleranța imunologică** este o stare fiziologică în care organismul animal este incapabil de a elabora un răspuns imun celular sau umoral față de un antigen dat. Ea este de două feluri: naturală și dobîndită.

Toleranța imună naturală sau *congenitală* reprezintă lipsa răspunsului imun față de antigenele proprii sau self. Ea este rezultatul contactului direct dintre antigenii self sau autoantigeni și receptorii limfocitelor reactive la acești antigeni și se instalează în perioada fetală a dezvoltării intrauterine. Potrivit teoriei selecției clonale, emisă de Mac Farlane Burnet între anii 1955 și 1959, contactul direct dintre limfocitele imun-reactive și autoantigeni duce, în final, la inactivarea și eliminarea clonelor corespunzătoare de limfocite, care devin astfel *clone interzise* în tot timpul vieții. Perturbarea patologică a acestui fenomen în cursul vieții are drept consecință reactivarea limfocitelor și producerea de autoanticorpi, dînd naștere la *boli autoimune*.

Toleranța imună dobîndită este indusă în timpul vieții față de antigeni *nonself*, numiți și *toleranți*, și are durata limitată. Realizarea ei ține de cîteva condiții: complexitatea structurală a antigenului, doza de antigen și calea de administrare; cea intravenoasă fiind cea mai eficientă în acest sens. Menținerea toleranței imune dobîndite este dependentă de *persistența în circulație* a antigenului, chiar în doze mici. Există o toleranță imună dobîndită de doză înaltă și alta de doză joasă, aceasta din urmă fiind demonstrată la om și alte cîteva specii. În inducerea și menținerea toleranței imune, un rol foarte important îl au *limfocitele T-supresoare* (T_S). Acestea, prin interacțiunea cu limfocitele B, direct sau indirect, prin intermediul limfocitelor *T-helper* (T_H), previn producerea de anticorpi specifici față de antigen. Tot ele inhibă acțiunea limfocitelor T-citotoxice (T_C). Șoarecii timectomizați și deci fără limfocitele T-supresoare nu prezintă toleranță imunologică față de anumiți antigeni.

Mecanismul exact al toleranței imunologice materne față de semialografa reprezentată de produsul de concepție și placentă nu este elucidat. Pot fi luate în discuție însă, mai multe elemente. S-a amintit mai sus că zilnic pătrund și vin în contact cu sîngele matern celule gigante trofoblastice, precum și antigeni solubili trofoblastici. Pătrunderea acestora direct în sînge, chiar cu doze mici și persistența lor în circulația maternă ar putea explica inducerea și menținerea toleranței imunologice prin acțiunea limfocitelor T-supresoare. De asemenea, s-a arătat că, din săptămîna a 14-a de gestație, limfocite fetale, bogate în antigeni de histocompatibilitate HLA, trec prin peretele capilar și trofoblast în sîngele matern

așa cum, în ultimul trimestru de gestație, crește transferul placentar de eritrocite și leucocite fetale. Prin analogie cu cercetările și rezultatele obținute în imunologia transplantului, astăzi se consideră că aceiași antigeni, reprezentați de celulele gigante, antigenii solubili trofoblastici, leucocitele și eritrocitele fetale, descărcate continuu în circulația maternă, determină, pe de o parte, *reacția de rejet*, și, pe de alta, *reacția de facilitare*. Cele două reacții reglate, atît una, cît și alta, de limfocitele T-supresoare, sînt într-un *echilibru dinamic*.

● **Facilitarea imunologică** este fenomenul care prelungește supraviețuirea alogrefelor și favorizează creșterea unor tumori transplantate, prin intermediul anticorpilor circulanți specifici, numiți și *anticorpi facilitanți*. Ei fac parte din clasa IgG.

Acești anticorpi blochează răspunsul imun celular față de grefă (rejecția), prin inhibiția efectelor litice și citotoxice ale limfocitelor T, în toate etapele (aferentă, centrală, eferentă) de elaborarea sa. Fenomenul a fost observat în urmă cu peste 50 ani de Casey, în transplante experimentale de tumori și, ulterior, în transplantele renale. S-a constatat că imunizarea prealabilă a animalului cu antigeni din tumora respectivă în loc să împiedice dezvoltarea tumorii transplantate, îi favorizează creșterea. De asemenea, în alotransplantele renale, imunizarea prealabilă a primitorului, prin transfuzii repetate de sînge, prelungește supraviețuirea rinichiului transplantat, în comparație cu grefa la un primitor neimunizat. Mecanismul intim se explică prin fixarea și mascarea de către anticorpii specifici (facilitanți) sintetizați în organismul primitorului, a determinanților antigenici ai celulelor grefei. În acest fel, antigenele grefei nu mai pot fi recunoscute de limfocitele T imunoreactive și se blochează calea aferentă a răspunsului imun. Același proces de fixare a anticorpilor facilitanți pe determinanții antigenici ai celulelor țintă ale grefei împiedică acțiunea limfocitelor T-citotoxice asupra grefei, blocînd astfel calea eferentă a reacției de rejectie. Inhibiția centrală a reacției se realizează în ganglionii limfatici regionali unde anticorpii sau complexele antigen-anticorp blochează receptorii de la suprafața limfocitelor reactive.

În sarcină, datorită transferului celular prin placentă, apar, după cum s-a amintit, anticorpi specifici. În serul gravidelor s-au evidențiat, astfel, *anticorpi anti-trofoblastici, anticorpi împotriva antigenelor de origine paternă, anticorpi anti-leucocitari și anti-plachetari*. Fiind din clasa IgG, ei pot străbate placenta, îndreptîndu-se spre celulele țintă fetale. S-a demonstrat însă că o parte din anticorpii specifici materni sînt *fixați* de placentă, iar cei care ajung în circulația fetală nu produc efecte citotoxice. În timpul gestației, anticorpii antitrofoblastici sînt absorbiți de placentă. La naștere și în primele zile post-partum, concentrația lor crește în serul matern, precum și în sîngele fetal, în care titrul lor depășește cu 20—30% pe cel matern. Aceasta se explică prin transferul celular placentar, masiv, din timpul nașterii. În sarcinile toxemice, concentrația anticorpilor anti-trofoblastici (anti-sincițiotrofoblast) din serul matern, atinge valori extrem de mari (Hulka și Brinton, 1963).

In vitro, pe culturi de celule, s-a arătat că limfocitele T materne sînt citotoxice față de celulele fetale și paterne. Această acțiune este blocată de serul matern, probabil prin anticorpii facilitanți din ser.

Cele de mai sus sînt dovezi ale reacție de *facilitare imunologică*. Prin ea este contracarată reacția de rejecție fetoplacentară. Fixarea anticorpilor specifici (facilitanți) pe determinanții antigenici placentari și fetali, previne acțiunea citotoxică a limfocitelor T reactive.

Cercetarea raportului dintre limfocitele T și B circulante în cursul gestației a arătat că, în primul trimestru, raportul se inversează. Scad limfocitele T și crește numărul limfocitelor B, fără să fie afectat numărul lor total în sîngele matern. După primul trimestru raportul se normalizează și se menține astfel pînă după naștere. S-a sugerat că modificarea raportului este dependentă de secreția de HCG placentară (coriogonadotropină), ale cărei valori prezintă aceeași curbă și este cunoscută acțiunea ei asupra limfocitelor. Se consideră că în primul trimestru, prin creșterea numărului de limfocite B, crește sinteza de anticorpi facilitanți de către acestea, prevenind astfel reacția de rejet. În ultimele două trimestre de sarcină, domină acțiunea limfocitelor T-supresoare (T_S), cu rol semnificativ în reglarea sintezei de anticorpi umorali și inducerea toleranței imunologice.

În relațiile imune dintre mamă și produsul de concepție au fost incriminați și alți factori. În culturi de celule s-a constatat că celulele trofoblastice resping macrofagele, probabil prin substanțe sintetizate și încă necunoscute, precum și prin sinteza de hormoni cu acțiune supresoare. Fenomenul se aseamănă cu respingerea macrofagelor de către celulele canceroase. De asemenea, în prevenirea reacției de respingere ar interveni alfa 1-proteina și prostaglandinele, substanțe care inhibă și totodată modulează răspunsul imun.

Dintre ipotezele prezentate mai sus, probabil că fiecare mecanism participă, cu o anumită pondere și prin interacțiunea dintre ele, la anihilarea conflictului imunologic dintre semialografa feto-placentară și organismul matern. Imunologia dezvoltării intrauterine devine mai interesantă în condițiile în care s-au realizat experimental prin însămînțări artificiale, împerecheri între specii diferite, cum sînt cele dintre cal și măgar, tigru și leopard, oaie și capră și altele, cu sarcini duse la termen, dar cu urmași incapabili de reproducere în continuare (A.E. Beer și E.R. Billingham, 1971). Cercetările din acest domeniu în anii care urmează, precum și progresele în alte ramuri ale imunologiei contemporane, vor elucida cu mai multă exactitate, de ce sarcina și întreaga dezvoltare intrauterină, nu constituie totuși un paradox imunologic.

3.3.5. INCOMPATIBILITATEA FETO-MATERNĂ ÎN SISTEMUL Rh

3.3.5.1. Eritroblastoza fetală

Incompatibilitatea feto-maternă în sistemul Rh stă la baza bolii *perinatale* numită **eritroblastoza fetală** *(Erytroblastosis fetalis)* sau **boala hemolitică a nou-născutului.**

Maladia este rezultatul izoimunizării mamei cu Rh (D--) împotriva antigenului de pe membrana eritrocitelor fătului cu Rh (D+), moștenit de la tată. Ea se produce în ultima parte a dezvoltării intrauterine, fiind deci o **fetopatie** și se manifestă clinic la naștere.

Frecvența cu care se întîlnește este de circa 1/150 nașteri normale, iar la cuplurile mamă Rh (D—) și tată Rh (D+), apare în proporție de 5%. În cazul unui asemenea cuplu, se știe că toți copiii unui tată *homozigot* sînt Rh(D+). Mama fiind Rh(D—), după prima naștere, cînd începe izoimunizarea ei, al doilea și următorii copii vor face boala cu o *gravitate* direct proporțională cu numărul sarcinilor, datorită creșterii concentrației anticorpilor anti-Rh(D +). Dacă în acest cuplu, tatăl este *heterozigot*, o parte din copii vor fi Rh(D—) și alții Rh(D+). Mama fiind Rh(D—), toți copiii Rh(D—) vor fi normali, în timp ce copiii cu Rh(D +) sînt expuși bolii, în lipsa unui tratament profilactic, care astăzi este posibil. De asemenea este necesar de menționat că pentru declanșarea bolii, pe lîngă incompatibilitatea de Rh între mamă și făt, trebuie să existe între cei doi *compatibilitate* în sistemul ABO al grupelor sanguine. Boala nu se produce dacă în sistemul ABO există *incompatibilitate*. De exemplu, dacă mama este de grupă sanguină 0 și fătul de grupă A sau B, izoaglutinele alfa și beta din sîngele matern împiedică trecerea prin placentă a eritrocitelor fetale cu antigene A sau B și astfel se blochează izoimunizarea mamei față de antigenul Rh(D+) fetal. De subliniat că indivizii de grup sanguin 0(I) sînt buni producători de IgG.

Menționăm totodată că izoimunizarea maternă din eritroblastoza fetală se poate realiza nu numai printr-o sarcină și naștere primară, ci și prin transfuzii de sînge repetate, prin avorturi spontane, chiuretaje și chiar o sarcină ectopică anterioară. Toate acestea constituie indicații ale tratamentului profilactic.

Pentru a înțelege *mecanismul* conflictului imunologic din această afecțiune sînt necesare cîteva precizări. *Sistemul antigenic Rh*, descoperit de Landsteiner și Wiener în membrana hematiilor la maimuța *Macacus Rhesus*, de unde își trage și numele, se aseamănă cu sistemul ABO, de grup sanguin și cu antigenii de histocompatibilitate HLA, fiind larg răspîndit. La **om,** 85% din indivizi posedă antigenul specific Rh(D), aceștia fiind Rh-pozitivi, iar 15% la care nu există, sînt Rh-negativi. Antigenul apare în săptămîna a 6-a de viață intrauterină și crește progresiv în membrana eritroblaștilor pînă la maturizare. Deși este specific membranei hematiilor, astăzi se susține că ar exista la suprafața și în citoplasma trofoblastului. Se știe de asemenea că gena care răspunde de sinteza antigenului Rh se află în brațul scurt al cromozomului 1. Există

trei perechi de variante, de structuri antigenice Rh = Cc, Dd și Ee. Dintre acestea, *antigenul Rh(D)* este cel mai important din punct de vedere clinic, deoarece este mai antigenic decît celelalte. Față de el se izoimunizează mama și în funcție de prezen-ța sa în membrana hematiilor, indivizii au fost împărțiți în Rh-pozitivi (85%) și Rh-negativi (15%).

În ceea ce privește *mecanismul patogenic* și expresia sa *clinică*, s-a arătat că în ultima parte a sarcinii și în special la naștere, crește numărul eritrocitelor fetale care trec prin placentă în circulația maternă. Antigenul Rh(D) din membrana acestor eritrocite, recunoscut de limfocitele materne, declanșează sinteza de anticorpi anti-Rh(D). Acești anticorpi, fiind din clasa IgG, străbat ușor placenta, ajungînd în circulația fetală. În organismul fătului, anticorpii anti-Rh(D) se fixează pe eritrocitele fetale și fiind de tipul opsoninelor, facilitează liza (hemoliza) și fagocitoza eritrocitelor de către macrofage în splină mai ales și în ficat. Sechestrarea și distrugerea eritrocitelor în splină determină *anemia* și *splenomegalia*, iar prin metabolizarea hemoglobinei rezultate, se mărește cantitatea de *bilirubină*, care, pînă la naștere este eliminată prin rinichiul matern. La naștere sau în primele ore după expulzie, prin întreruperea legăturii cu circulația maternă apare *icterul*, mai întîi la față, după care se generalizează. În cazurile grave, bilirubina fiind toxică pentru neuronii nucleilor nervoși din encefal, în prima săptămînă post-partum, încep să se manifeste tulburările neurologice, care agravează evoluția nou-născutului netratat. Anemia, care s-a produs, stimulează la rîndul său eritropoieza în ficat, rezultînd *hepatomegalia* și creșterea numărului de eritroblaști în sîngele fetal, respectiv *eritroblastoza*. În formele grave, datorită hemodiluției și infiltrației hidrice, se produce *edemul generalizat* al fătului, lichidul amniotic devine abundent și placenta voluminoasă, uneori de mărimea fătului, fiind vorba de așa-numita **anasarcă feto-placentară.** În asemenea cazuri, infiltrația hidrică generalizată, poate duce la moartea fătului în uter în ultimele luni de gestație.

În linii generale, tabloul clinic se prezintă după cum urmează. *Înainte de naștere* fătul prezintă: anemie datorită hemolizei; eritroblaste crescute în sîngele fetal; spleno- și hepatomegalie; icterul poate fi prezent la nounăscuții prematuri, dar cel mai adesea apare după expulzie. *La naștere* se constată: anemie cu eritroblastoză spleno- și hepatomegalie; se instalează icterul, deoarece bilirubina nu mai este eliminată de rinichiul matern. *După naștere*, în lipsa tratamentului, se poate ajunge la exitus prin: anemie, alte complicații sau prin tulburări neurologice datorită acțiunii toxice a hiperbilirubinemiei asupra nucleilor nervoși; în formele grave cu anasarcă fetoplacentară prognosticul este foarte sever.

Astăzi, există posibilitatea *diagnosticului prenatal* prin: amniocenteză din săptămîna a 28-a și examenul spectrofotometric al lichidului amniotic, examenele hormonale din sînge și urina gravidei și cele de precizare a gradului de maturitate fetală.

Profilaxia urmărește interceptarea antigenului Rh(D+), înainte de producerea, în organismul matern, a anticorpilor specifici. Ea se realizează la gravidele Rh(D−) și făt Rh(D+), în ultima parte a gestației sau imediat post-partum (24—72 ore), prin *administrarea pasivă* de anticorpi anti-Rh(D+). Respectiv, se administrează 1 fiolă (200 micrograme, titru 1/8 000—1/16 000) anticorpi anti-Rh(D+), pe cale intravenoasă, lent, sau intramuscular. Nu se obțin rezultate în cazurile deja izoimunizate.

Tratamentul *preventiv* cînd maladia s-a declanșat, constă în: a) *transfuzia intrauterină*, cu introducerea prin cateter în cavitatea peritoneală a fătului, a unei cantități de 80—120 ml sînge grup O(I), Rh —, proaspăt recoltat; b) declanșarea nașterii *înainte de termen* pe cale medicamentoasă sau nașterea chirurgicală, prin operație cezariană.

Tratamentul *postnatal* și singurul cu rezultate pozitive, îl constituie *exsanguino-transfuzia* cu sînge corespunzător, în scopul preîntîmpinării hiperbilirubinemiei toxice. Ea se realizează cu o seringă dublu-curent, prin vena ombilicală, în circa 1 1/2—2 ore, înlocuind aproximativ 85% din sîngele fetal.

3.4. SARCINA GEMELARĂ ŞI MULTIPLĂ

(Gestatio diembryonica et polyembryonica)

Sarcina gemelară şi multiplă constă în dezvoltarea în uterul matern şi naşterea simultană a doi sau mai mulţi feţi, de către o singură mamă.

Biologic, ea este dependentă în mare măsură, dar nu exclusiv, de *ciclul ovarian*, care poate fi: monovulator, diovulator sau poliovulator.

Primatele, printre care şi omul, precum şi unele angulate (cal, bovine) sînt specii *monovulatorii* şi cu reproducere prin sarcini cu feţi unici sau singulari. În general, se consideră că aceasta este o caracteristică a mamiferelor evoluate. Există şi specii *diovulatorii*, care, în mod normal, nasc gemeni (gemeni fraterni), în timp ce altele sînt *poliovulatorii*. Dintre speciile cu poliovulaţie, care fiziologic prezintă sarcini multiple, fac parte: insectivorele, rozătoarele, carnivorele şi o parte din angulate. Este interesant de remarcat că, există specii cu poliovulaţie, la care ovarul produce într-un ciclu normal peste 100 ovule şi totuşi prezintă sarcini în care se dezvoltă cîte un singur embrion, în fiecare din cele două coarne uterine *(Elephantulus* = din grupa insectivorelor). Aceasta arată că poliovulaţia nu condiţionează în mod absolut sarcina multiplă. Ea ţine probabil şi de factori legaţi de fecundaţie. Esenţial însă este programul genetic de reproducere al speciei.

Din cele prezentate mai sus, reiese că sarcina gemelară şi multiplă la *om* nu este o regulă, ci un fenomen biologic ce se întîlneşte cu o anumită **frecvenţă.** Aceasta este invers proporţională cu numărul feţilor. Clasic, frecvenţa lor a fost înscrisă încă la sfîrşitul secolului trecut (1895), în formula lui Hellin, după cum urmează:

Gemeni	1 : 80	1%
Tripleţi	1 : 80^2	6 400—0,01%
Cvadrupleţi	1 : 80^3	512 000—0,001%
Cvintupleţi	1 : 80^4	40 960 000—0,0001%

În prezent cifrele rezultate din statisticile lui Hellin sînt considerate aproximative, deoarece în medicina contemporană au apărut şi se cunosc noi cauze care pot influenţa frecvenţa sarcinilor gemelare şi multiple (vide infra). În 1971, a devenit bine cunoscut cazul unei femei din Australia, care a născut 9 copii perfect viabili. De asemenea, multe alte exemple de sarcini multiple pledează în acest sens.

3.4.1. CAUZELE SARCINII GEMELARE ŞI MULTIPLE

Ereditatea este o cauză majoră, stabilită statistic. În literatură se citează numeroase cazuri de cupluri în care tatăl sau mama, proveniţi din sarcini gemelare sau multiple, generează în continuare asemenea sarcini. Boer a prezentat, încă la începutul secolului trecut, un caz considerat drept unic, în care o mamă vieneză, rezultată ea însăşi dintr-o naştere cvadruplă şi soţul din sarcină gemelară, a dus la termen 11 sarcini multiple. Dintre acestea, trei au fost gemelare, şase cu tripleţi şi două cvadruple, în total 32 copii. Astăzi, cercetări de genetica populaţiilor au confirmat părerea că cele mai multe sarcini gemelare şi multiple au caracter familial, ereditar.

Vîrsta mamei, alături de factorii ereditari, poate avea o anumită influenţă în determinismul sarcinii gemelare şi multiple. S-a constatat o mai mare frecvenţă a acestora la femeile peste 35 ani şi multipare. La acestea cea mai mare probabilitate este pentru sarcina gemelară cu gemeni dizigoţi. Mecanismul s-ar putea să fie hormonal, prin secreţie crescută de FSH hipofizar şi eliminarea de către ovar a două ovule.

Factorii de mediu, precum cei geografici şi climatici, au influenţă, fapt dedus din frecvenţa sarcinilor de acest tip. Sarcinile gemelare s-a observat că sînt mai frecvente în nordul Europei decît în sud. În Norvegia ating valori de 1,40%, în timp ce în Japonia se întîlnesc în proporţie de 0,60%. Probabil că *anotimpurile* cu zile lungi şi stimuli luminoşi puternici, prin stimularea secreţiei de hormoni gonadotropi hipofizari, cresc frecvenţa acestora. De asemenea există o influenţă a *factorilor rasiali.*

Folosirea pe scară largă, în medicina modernă, a hormonoterapiei şi în special a preparatelor *stimulatoare de ovulaţie,* constituie o altă cauză de creştere a gemelarităţii. În literatura de specialitate se citează cazuri de tratamente cu *clomifen,* care, datorită poliovulaţiei declanşate, au fost urmate de sarcini multiple, cu cinci, şase sau chiar şapte feţi. Alteori, *întreruperea* administrării de inhibitori ai ovulaţiei (anticoncepţionale), probabil prin eliberarea unei cantităţi mari de FSH, stocat în adenohipofiză, produce sarcini gemelare şi multiple.

De aceste sarcini sînt strîns legate procesele de superfecundaţie şi superfetaţie. Ele stau la baza sarcinilor gemelare dizigote şi multiple.

Superfecundaţia este procesul caracterizat prin fecundaţia concomitentă a două sau mai multe ovule, produse şi ajunse la maturitate, în cadrul aceluiaşi ciclu ovarian.

Superfetaţia este procesul caracterizat prin fecundaţia unui ovul matur rezultat dintr-o *nouă ovulaţie,* în cadrul unei sarcini deja existente. Superfetaţia a fost dovedită şi la om, iar examenul genetic a arătat că fecundaţia celui de-al doilea ovul poate fi realizată de spermia aceluiaşi tată sau a unui tată diferit (Watzka, 1959).

3.4.2. SARCINA GEMELARĂ *(Gestatio diembryonica)*

Sarcina gemelară la om, caracterizată prin evoluţia şi naşterea a doi feţi, este de două tipuri: a) dizigotică şi b) monozigotică.

3.4.2.1. Sarcina gemelară dizigotică

Sarcina gemelară dizigotică, clasic numită şi bivitelină, rezultă din fecundaţia a două ovule (fig. 153). Din totalul sarcinilor gemelare, ea se întîlneşte cu o *fecvenţă* de 70—85%. S-a constatat că este mai frecventă la femeile

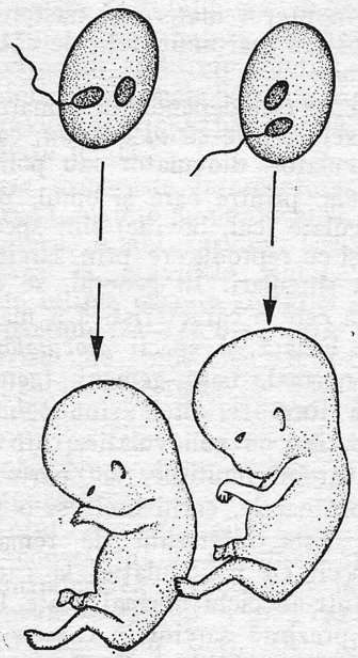


Fig. 153. — Sarcina gemelară dizigotică.

în vîrstă şi multipare. De asemenea, într-o familie cu gemeni dizigoţi, există tendinţa repetării ei.

În producerea sarcinii gemelare dizigote, cele două ovule fecundate — superfecundaţie —, pot lua naştere din ambele ovare, deci prin *ovulaţie biovariană* sau dintr-unul singur, prin *ovulaţie uniovariană.* În ovulaţia uniovariană, ovulele pot fi produse de un *folicul biovocitar* sau prin evoluţia concomitentă a *doi foliculi ovarieni,* care ajung la ovulaţie.

După fecundație, blastociștii care se formează, se implantează în endometru *separat*, la distanțe variabile, uneori fiind apropiați. Din această cauză, gemenii dizigoți au *placentă, corion* și *amnios propriu*. În clinică se mai folosesc termenii de *placentă dicorială* și *diamniotică*. Dacă implantația este foarte apropiată, placentele pot fuziona, dar se păstrează circulația independentă, fără anastomoze vasculare. Pe fața maternă se observă linia de demarcație dintre placente, căreia, în profunzime, îi corespunde un sept membranos, iar pe cea fetală se observă cele două dispozitive vasculare. În fuziunea foarte strînsă, gemenii pot fi înveliți în comun de decidua capsulară. Peretele care separă gemenii este format din două straturi coriale și două amniotice.

Gemenii dizigoți, provenind din două ovule fecundate de spermii diferite, nu au aceeași zestre genetică. Genotipul este diferit în 95% din cazuri. Din aceasta derivă deosebirile fenotipice dintre ei: morfologice, fiziologice, psihice. De aceea, ei *nu* sînt considerați „gemeni adevărați", ca cei monozigoți, ci „gemeni fraterni", între care asemănările sînt similare cu cele dintre frați de vîrste diferite. Alte caracteristici ale gemenilor dizigoți sînt:

— pot fi de același sex sau de sexe diferite;

— prezintă același grup sanguin și Rh, sau sînt diferite;

— dermatoglife diferite;

— predispoziție diferită la boli;

— nu tolerează grefele încrucișate, deoarece au antigene de histocompatibilitate HLA diferite;

— anexele embrionare și membranele fetale sînt *separate*, dar, după cum s-a arătat, pot fi fuzionate.

Există cazuri în care este mai greu de evaluat dacă gemenii sînt dizigoți sau monozigoți. În acest sens, Smith și Penrose (1955) consideră că se poate afirma cu siguranță că sînt dizigoți, dacă gemenii sînt de sexe diferite sau cînd au același sex, sînt de grup sanguin diferit.

3.4.2.2. Sarcina gemelară monozigotică

Sarcina gemelară monozigotică, numită clasic și univitelină, se caracterizează prin evoluția în uter și nașterea a doi feți, care rezultă dintr-un *singur zigot* (fig. 154).

Cei doi embrioni apar după fecundația normală a unui ovul, de către o spermie unică (monospermie), prin *proces de scindare* (clivare, duplicare), ce are loc în primele 14 zile de la fecundație. Sarcina dizigotică, s-a arătat că rezultă prin dublă fecundație. Cea monozigotică este *ulterioară* unei *fecundații unice*. Ea se întîlnește cu o *frecvență* de 15—30% din numărul total de sarcini gemelare. Apariția ei este mai puțin influențată de vîrsta mamei, multiparitate și alți factori. O cauză imediată pare să fie ereditatea. De asemenea, comparativ, dacă sarcina dizigotică poate fi considerată cvasifiziologică, cea monozigotică se însoțește mult mai frecvent de malformații și anomalii de dezvoltare, datorită mecanismului complex de producere și defectelor în scindarea oului în două mase embrionare. Din această cauză unii autori o situează la limita dintre normal și patologic.

Embriogeneza în sarcina monozigotă, potrivit cunoștințelor actuale, are un debut stadializat. Gemenii monozigoți se pot forma după cum urmează:

1. Prin scindarea și separarea oului în stadiul de *două blastomere*, fiecare dintre acestea dînd naștere în dezvoltarea ulterioară unui embrion (fig. 154). Se întîlnește cu frecvență de 25—30% din totalul sarcinilor gemelare monozigote. Acest proces amintește de experiențele lui Spemann (1901) de separarea celor două blastomere cu nu fir de păr, la Triturus, obținînd doi embrioni și ulterior de cercetările lui Roux. Recent, Tarkovski (1965), Mintz (1965) și alții au demonstrat că separarea lor, la mamifere, este urmată de sarcini cu gemeni monozigoți, explicată genetic prin potențialitatea prospectivă deplină a acestor celule.

Anexele fetale se caracterizează în asemenea condiții, prin placentă proprie, dicorială și diamniotică.

2. Scindarea sau clivarea embrioblastului în *stadiul de blastocist* (fig. 154). După duplicare și dezvoltare ulterioară, la nivelul fiecărui embrioblast va apărea cîte o linie primitivă, ca centru de organizare a discului embrionar.

Cronologic se întinde cu aproximație pînă în ziua a 8-a, iar frecvența în cadrul sarcinilor gemelare monozigote este de 70—75%.

Anexele fetale se caracterizează prin: placentă unică, monocorială și diamniotică. Scindarea se produce înaintea individualizării cavității amniotice, acestea formîndu-se separat pentru fiecare embrioblast.

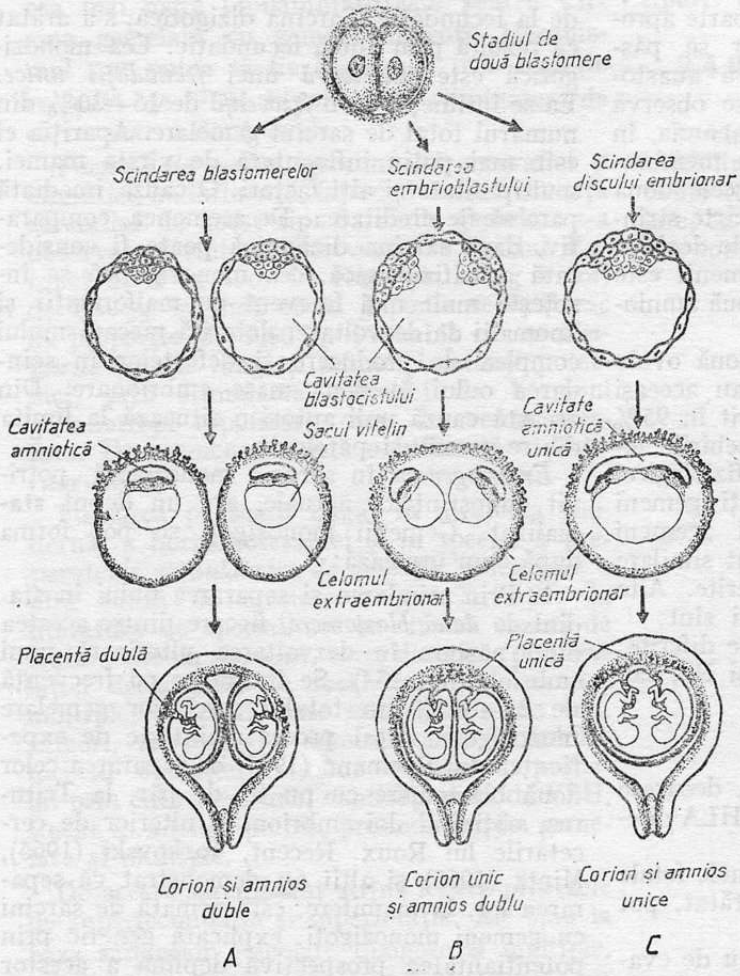


Fig. 154. — Tipuri de sarcină gemelară monozigotică: A = prin scindarea celor două blastomere; B = prin scindarea embrioblastului și C = prin scindarea discului embrionar (după Langman, din Schumacher).

3. Scindarea sau duplicarea *discului embrionar* este mai tardivă, în perioada de gastrulație și se caracterizează prin dublarea centrilor organizatori (fig. 154). După formarea liniei primitive unice, care determină simetria bilaterală a discului embrionar, nu se mai poate produce o duplicare normală.

Duplicarea poate fi *completă* sau *incompletă* și cronologic are loc pînă către ziua a 14-a de la fecundație. După această zi scindarea completă nu mai este posibilă, iar scindarea incompletă produce *gemeni conjuncți* (uniți), ce fac trecerea spre malformații. De aceea este pozitiv faptul că se produce cu o frecvență foarte redusă, de circa 1% din totalul sarcinilor gemelare monozigote.

În acest tip de sarcini, anexele embrionare se caracterizează prin placentă unică, monocorială și diamniotică. Existența unui singur amnios se explică prin aceea că duplicarea se produce după formarea acestuia.

Pînă în prezent nu se cunosc factorii care determină duplicarea în toate trei tipurile.

Gemenii monozigoți, prin faptul că iau naștere dintr-un singur zigot, au aceeași zestre genetică. Identitatea genotipică determină asemănările lor fenotipice: morfologice (anatomice), fiziologice, psihice. Din această cauză ei sînt considerați „gemeni adevărați" sau identici:

— sînt de același sex;

— au aceeași constituție anatomică;

— au grup sanguin și Rh identic;

— dermatoglife identice;

— predispoziție asemănătoare la boli;

— uneori sînt numiți „gemeni în oglindă", nu numai după înfățișare, ci și prin aceea că, dacă unul prezintă o anomalie, ea este prezentă și la congenerul său;

— tolerează grefele încrucișate, deoarece au aceleași antigene de histocompatibilitate HLA etc;

— anexele embrionare și membranele fetale sînt *comune*, mai mult sau mai puțin complet, în funcție de etapa de duplicare.

De remarcat că, datorită patrimoniului genetic identic, gemenii monozigoți sînt mult

folosiți în cercetarea caracterelor morfologice și mentale. Prin schimbarea condițiilor de viață se studiază influența mediului (peristazei), comparativ cu factorii ereditari, în dezvoltarea acestor caractere și altor particularități.

Stadiul în care se produce scindarea influențează dezvoltarea gemenilor, precum și formarea — după cum s-a constatat —, a anexelor embrionare și membranelor fetale.

Menționăm că placenta monocorială din aceste sarcini este mai expusă decît cea bicorială, formării de anastomoze arterio-arteriale și arterio-venoase placentare, între cele două circulații sanguine. Trecerea prin aceste anastomoze a sîngelui din circulația fătului donator (transfuzor), în cea a congenerului său primitor (transfuzat), creează dezechilibrul circulator ce caracterizează **sindromul transfuzional** transplacentar. El influențează negativ dezvoltarea și evoluția gemenilor. Anastomozele arterio-venoase din placentă constituie substratul anatomic al sindromului transfuzional cronic, mai grav, dar mai rar întîlnit decît anastomozele arterio-arteriale. Perfuzia cu sînge în cantități mari a primitorului poate determina: moartea fătului în uter prin insuficiență cardiacă, hidramnios; la naștere este

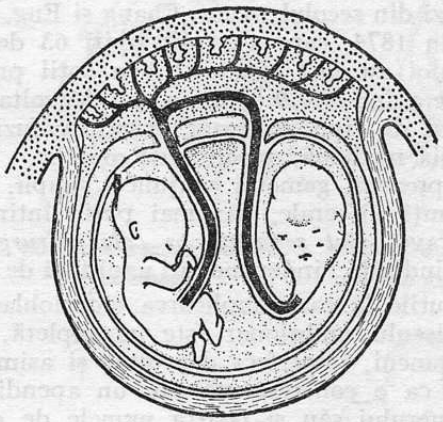


Fig. 155. — Monstru acardiac.

pletoric, hipertrofic, greutate mai mare decît partenerul său și cu placentă voluminoasă. Donatorul, în schimb, este totdeauna mai mic, hipotrofic, anemic și placentă atrofiată.

În circa 1% din sarcinile cu gemeni monozigoți, duplicarea inegală a discului embrionar, asociată cu anastomoze vasculare placentare de tipul celor descrise mai sus, determină apariția unui monstru *acardiac* (fig. 155). Alteori unul din gemeni devine *parazit*.

3.4.3. SARCINA MULTIPLĂ

(Gestatio polyembryonica)

Sarcina multiplă reprezintă evoluția și nașterea a mai mult de doi fețI. La om se întîlnește cu o frecvență foarte redusă, care scade proporțional cu numărul feților. Explicația rezidă în ciclul ovarian monovulator al omului. După cum s-a arătat, datorită cauzelor care îi influențează apariția, în ultimul timp este semnalată mai frecvent.

Ca mecanism general de producere, sarcina multiplă combină modalitățile sarcinilor dizigote cu *poliovulație*, urmată de fecundație, precum și cea a sarcinilor monozigote, cu formarea dintr-un singur ou a mai multor embrioni, acesta constituind substratul fenomenului de *poliembrionie*. Se știe că unele mamifere au caracteristic o *poliembrionie fiziologică*, dintr-un singur ou formîndu-se 4—12 embrioni. Poliembrionia diferă deci de speciile poliovulatorii și în cazul sarcinilor multiple se întîlnește și la om. În poliembrionie, embrionii au amnios propriu, dar corion comun.

În funcție de numărul feților, sarcina multiplă poate fi: triplă, cvadruplă cvintuplă, sextuplă etc., produșii de concepție fiind: tripleți, cvadrupleți, cvintupleți, sextupleți etc.

La sarcinile gemelare s-au prezentat particularitățile placentei și membranelor fetale. În sarcinile multiple caracterele lor sînt importante, deoarece la naștere pot da indicii asupra modului de producere, în lipsa unui examen genetic. După cum se va constata, prezența sacului amniotic, ce corespunde numărului feților, în majoritatea cazurilor arată că procesul de scindare a oului precedă formarea cavității amniotice. Tot atît de importante sînt placenta și corionul.

Tripleții pot lua naștere prin trei modalități: dintr-un singur zigot sau ou fecundat, din două și trei. Dintre acestea, unele statistici arată că mai frecvent rezultă din două ouă fecundate (Allen, 1960).

a) În cazul formării tripleților dintr-un *singur ou*, placenta este monocorială și triamniotică; uneori poate fi fuzionată.

b) Tripleții, rezultați din *două ouă*, pot avea două placente separate, dintre care una este monocorială și monoamniotică și alta monocorială și diamniotică; altă modalitate este cea cu o singură placentă dicorială și triamniotică;

c) Tripleții proveniți din *trei ouă* prezintă trei placente, tricoriale și triamniotice; placentele pot fi separate, toate trei fuzionate sau două fuzionate și una separată.

Cvadrupleții se pot forma din patru ouă fecundate sau prin combinații mixte.

a) Cînd iau naștere dintr-un *singur ou* (poliembrionie), placenta este unică, monocorială și tetraamniotică.

b) Dacă rezultă din *două ouă* (două perechi de gemeni monozigoți), există două placente separate, ambele monocoriale și diamniotice sau o singură masă placentară, monocorială și tetraamniotică.

c) Cvadrupleții proveniți din *trei ouă* pot avea trei placente, dintre care una monocorială și diamniotică și alte două, fiecare din ele fiind monocorială și monoamniotică. Dacă există două mase placentare, o placentă este monocorială și monoamniotică și alta dicorială și triamniotică; sau o placentă monocorială, diamniotică și alta dicorială și diamniotică. De asemenea, poate să existe o singură masă placentară, monocorială și tetraamniotică. Cvadrupleții formați din trei ouă apar cel mai frecvent. După ei urmează cei din două ouă.

d) Cvadrupleții rezultați din *patru ouă* au patru placente tetracoriale și tetraamniotice, Placentele pot fi 4 separate: trei mase placentare, dintre care două separate și două fuzionate; două mase placentare, prin fuziunea a cîte două placente sau o singură masă placentară produsă prin fuziunea celor patru placente. În statistici, cvadrupleții din patru ouă se întîlnesc cel mai rar.

Cvintupleții sînt prezentați recent în statistici în proporție de 1/15—20 milioane nașteri normale, în Canada (Berbos și colab., 1964), chiar mai frecvent în Statele Unite.

Se consideră că sînt monocoriali și ipotetic s-ar forma prin scindarea embrioblastului mai întîi în gemeni, după care fiecare din aceștia prin duplicare formează cîte o pereche de gemeni, deci *cvadrupleți*. Prin scindarea unuia din cei patru rezultă *cvintupleții*.

3.4.4. GEMENII CONJUNCȚI (UNIȚI)
(Gemini conjuncti)

S-a folosit termenul de „gemeni conjuncți", deoarece el corespunde celui din limba latină înscris în *Nomina Embryologica*.

Gemenii conjuncți (conjugați, uniți) constituie abateri de la dezvoltarea normală a *gemenilor monozigoți*. Cu frecvență mult mai redusă pot fi afectați fetii din *sarcina multiplă*. La baza acestor abateri se află *defectele de scindare* sau *duplicare* a oului, produse de factori puțin cunoscuți. Gemenii conjuncți se caracterizează prin *fuziunea* lor, pe întinderi variabile, prin punți tisulare, uneori și viscerale. De întinderea și gradul de fuziune depinde forma și gravitatea acestora, unii dintre ei fiind *monștri dubli*.

Fuziunea gemenilor poate fi situată pe fața ventrală, dorsală, laterală a corpului, pe toată lungimea sa, ori numai la nivelul unor segmente (fig. 156). Cînd corpul gemenilor este bine individualizat și punțile de fuziune sînt simple, din țesuturi somatice, care se pot destinde, ei poartă numele de *gemeni siamezi* (adevărați). Ei sînt viabili, fiecare dispunînd de un anumit grad de mobilitate.

În literatură se citează cazul gemenilor siamezi din secolul trecut, Chang și Eng, decedați în 1874, care au trăit lipiți 63 de ani. Amîndoi au fost căsătoriți, cu soții proprii, fiecare avînd cîte 9 copii normal dezvoltați. Ei au fost de tipul xifopagi, respectiv fuzionați pe linia mediană, superior de ombilic.

În prezent, gemenii conjuncți simpli, chiar cu punți viscerale, dar mai puțin întinse și nu grave, *sînt separați pe cale chirurgicală*, devenind astfel independenți unul față de altul.

Cazurile la care duplicarea embrioblastului sau discului embrionar este incompletă, unul din gemeni, imperfect dezvoltat și asimetric, apare ca o concrescență sau un apendice al congenerului său și poartă numele de *gemen parazit (Geminus parasitus)*. Acesta, implantat în partener, realizează tabloul de *făt-în-făt (fetus in fetu)* sau are aspectul unei tumori (teratom) a partenerului (Fujikura și Hunter, 1959). Congenerul sau gazda (hospes) în schimb, este bine individualizat anatomic și poartă numele de *autozit* (fig. 157).

Alteori, unul din gemeni se dezvoltă imperfect, nu numai datorită duplicării incom-

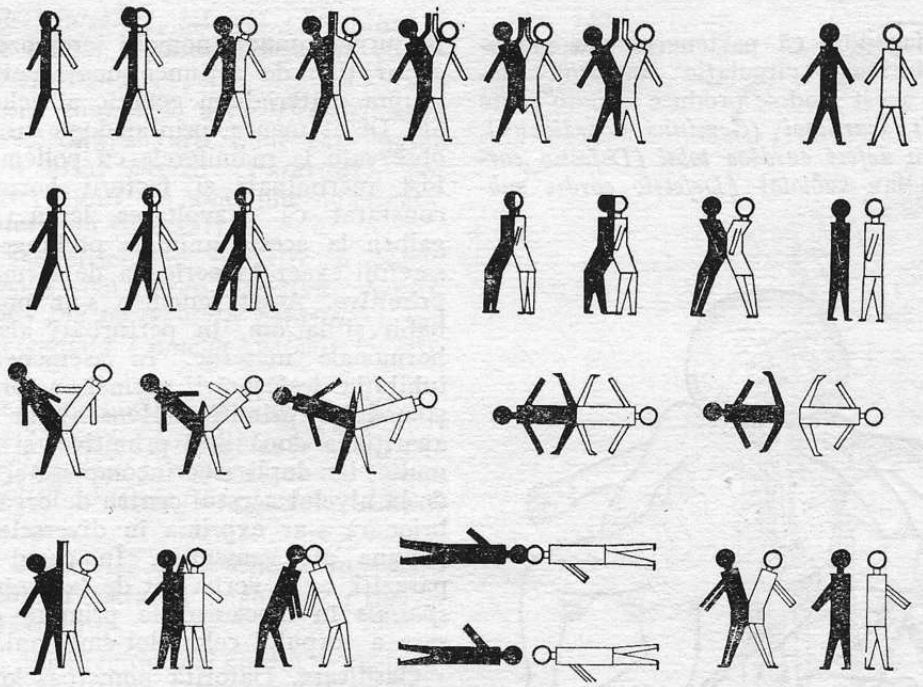


Fig. 156. — Tipuri de gemeni conjuncți (uniți) și monștri dubli — schemă (din E. Schwalbe, după Wilder).

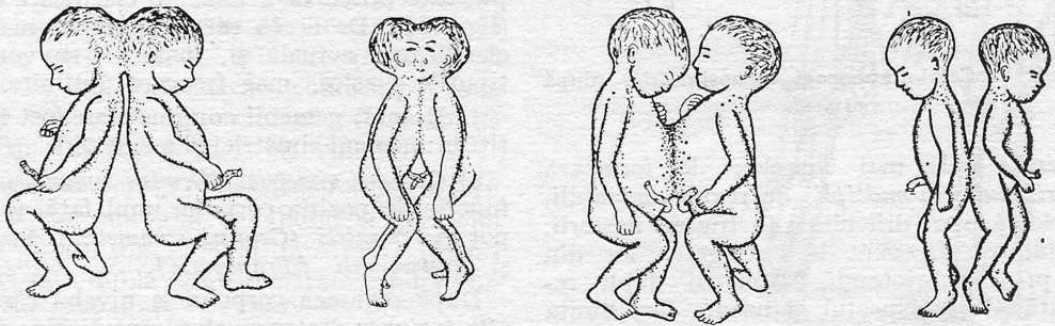


Fig. 157. — Gemeni conjuncți cu joncțiuni simetrice (sus) și joncțiuni asimetrice sau paraziți (jos).

plete, ci faptului că partenerul său monopolizează întreaga circulație sanguină placentară. În acest mod se produce o mare parte din *gemenii acardiaci (Geminus acardiacus)*, neviabili, cu *defect cardiac total (Defectio cordis totalis)* sau *subtotal (Defectio cordis subtotalis)*.

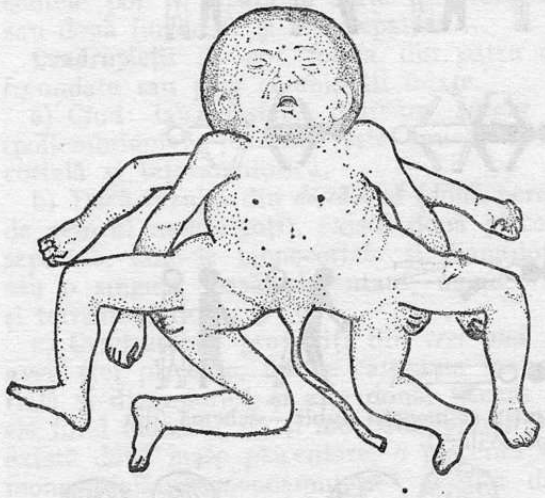


Fig. 158. — Cefalotoracopagi monosimetrici (după Vrolik).

Cazurile cele mai complexe le formează *monștrii dubli* și *multipli*, de regulă neviabili, care ridică mari dificultăți în timpul nașterii, ajungîndu-se frecvent la extragerea lor din uter prin embriotomie. Monștrii dubli reprezintă, după aspectul și natura lor, limita extremă a gemenilor conjuncți, cu fuziuni întinse, malformații complexe și gravitate maximă. Unii dintre ei sînt *monștri amorfi, acefali*, sau cu o *singură jumătate* a corpului dezvoltată etc. (fig. 158).

În final, este important de menționat faptul că toți gemenii conjuncți sînt de *același sex*, o dovadă în plus pentru geneza lor monozigotă. Mai frecvent, ei sînt de sex feminin, raportul față de sexul masculin fiind de 3/1. Nu se cunosc gemeni conjuncți de sexe diferite.

Cauzele de apariție și mecanismul de producere a gemenilor conjuncți, în prezent, sînt mai mult ipotetice. Se consideră că *embriogeneza anormală* a gemenilor și feților multipli, apare în urma unor anomalii cromozomiale sau că ar ține de acțiunea unor factori chimici asupra materialului genetic al celulelor sexuale. De asemenea, prin analogie cu fenomenele observate la mamiferele cu poliembrionie, au fost incriminați și factorii hormonali. S-a constatat că dezvoltarea lentă a corpului galben la aceste animale prelungește durata sarcinii exact în perioada de formare a liniei primitive. Acest fenomen s-ar produce probabil și la om, în perturbări ale funcțiilor hormonale materne. În asemenea condiții, inhibiția desfășurării normale a formării liniei și nodului primitiv (Hensen), ar determina apariția a două linii primitive, și uneori mai multe, iar duplicarea incompletă și tulburările de la nivelul acestui centru de organizare embrionară s-ar exprima în diversele tipuri de fuziune ale gemenilor. În cazul gemenilor parazițti, ar fi vorba tot de *tulburări temporospatiale* în mecanismele primare de organizare a corpului celor doi embrioni.

Clasificare. Datorită numeroaselor varietăți de gemeni conjuncți, monștri dubli și multipli, este dificil de realizat o clasificare exactă (fig. 156). De aceea se va prezenta mai întîi clasificarea actuală și, în final, se vor reda tipurile clasice, mai frecvent întîlnite.

1. Recent, gemenii conjuncți au fost împărțiți în: gemeni simetrici și asimetrici.

a) *Gemenii simetrici (Gemini symmetrici)*, în funcție de poziția corpului unul față de altul, pot fi: *paraleli (Gemini symmetrici paralleli)* și *transversali (Transversi)*.

După regiunea corpului la nivelul căreia se află *fuziunea* dintre ei, sînt împărțiți în: gemeni conjuncți cu joncțiune superioară, medie și inferioară (fig. 156 și fig. 157).

Gemenii cu *joncțiune superioară (Junctio superior)* sau cranială pot prezenta fuziune sau *joncțiune dorsală (Dorsalis)*, *laterală (Lateralis)* sau *ventrală (Ventralis)*, aceasta din urmă de multe ori fiind *craniotoracică (Craniothoracica)*.

Cei cu *joncțiune medie (Junctio media)* pot prezenta joncțiune xifoidiană *(Xiphoidea)*, sternală *(Sternalis)*, toracică *(Thoracica)* și *toracogastrică (Thoracogastrica)*.

Gemenii cu *joncțiune inferioară (Junctio inferior)* sau caudală, pot fi cu *joncțiune dorsală* sau *cluneală*, numită și *gluteală (dor-*

salis/clunealis/glutealis), laterală (Lateralis) și *ventrală* sau *coxală*, numită și *pelviană (Ventralis/coxalis/pelvica).*

b) *Gemenii conjuncți asimetrici (Gemini asymmetrici)*, dintre care unul este *gazdă (Hospes)* și altul *parazit (Parasitus)*, pot fi și ei de trei tipuri: cu joncțiune superioară, medie și inferioară (fig. 157).

Gemeni asimetrici sau paraziți cu *joncțiune superioară*, pot fi cu *joncțiune parazitică cranială (Junctio cranialis parasitica)*, sau cu *joncțiune gnatală (junctio gnathalis parasitica).*

Cei cu joncțiune medie pot fi de două feluri: cu *joncțiune parazitică toracoepigastrică (Junctio thoracoepigastrica parasitica)* sau cu *joncțiune parazitică abdominală (Junctio abdominalis parasitica).*

Gemenii asimetrici cu *joncțiune inferioară* sînt așa-numiții paraziți pigopagi *(Junctio pygalis parasitica).*

2) Clasic, după regiunea și gradul de fuziune, au fost descrise următoarele forme:

— *Craniopagi (Craniopagus)*, cu joncțiune la nivelul capului, realizată fie numai prin fuziunea părților moi, ori este profundă și interesează osul. În asemenea condiții pot avea chiar o singură cutie craniană. Gemenii de acest tip sînt foarte rari, ori viabili.

— *Cefalotoracopagi (Cephalothoracopagus)*, cu fuziunea concomitentă a capului și toracelui sînt neviabili (fig. 158 și fig. 159). Uneori prezintă față dublă sau o jumătate a feței este incomplet dezvoltată.

— *Toracopagi (Thoracopagus)* sînt gemenii cu fuziune toracică.

— *Xifopagi (Xifopagus)* sînt gemenii cu fuziune supraombilicală.

— *Pigopagi (Pygopagus)* sînt denumiți gemenii conjuncți cu joncțiune a sacrului și coccisului.

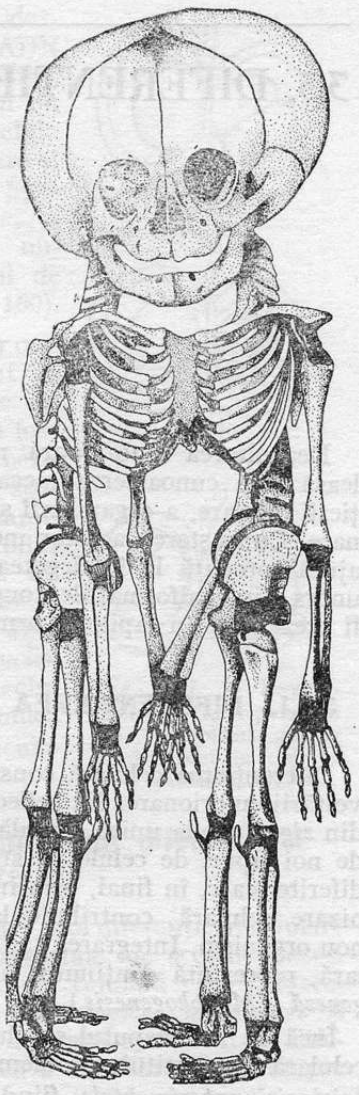


Fig. 159. — Scheletul unui cefalotoracopag monosimetric.

— *Ischiopagi (Ischiopagus)* prezintă fuziune în regiunea ischioanelor.

— *Dicefalii (Dicephalus)* sînt monștri cu două capete și restul corpului fuzionat. Unul singur dintre aceștia este citat că a trăit 30 ani în secolul al XVI-lea.

3.5. DIFERENȚIEREA CELULARĂ, ORGANIZAREA ȘI CREȘTEREA EMBRIONARĂ

Dezvoltarea embrionară nu poate fi înțeleasă fără cunoașterea mecanismelor diferențierii celulare, a organizării și creșterii embrionare. Cunoașterea acestor mecanisme normale ajută totodată la înțelegerea determinismului unora din malformațiile congenitale, care vor fi prezentate în capitolul următor.

3.5.1. DIFERENȚIEREA CELULARĂ

Diferențierea celulară constituie esența dezvoltării embrionare. Ea reflectă modul în care din *zigot*, celula unică inițială, iau naștere sute de noi tipuri de celule cu structură și funcții diferite, care, în final, prin integrare sau organizare celulară, contribuie la edificarea unui nou organism. Integrarea sau organizarea celulară, reprezintă conținutul noțiunii de *morfogeneză (Morphogenesis)*.

Încă de la începutul secolului, diferențierea celulară a constituit problema centrală a *embriologiei experimentale*, fiind amplu analizată și mai bine cunoscută din punct de vedere morfologic. Cauzele care o determină nu sînt, însă, deplin elucidate, determinismul sau rămînînd încă unul din secretele dezvoltării. De aceea, diferențierea celulară a devenit, în prezent, terenul de cercetare a două noi ramuri ale științei, *biologia moleculară* și *genetica dezvoltării*. În acest context, menționăm faptul că primul raportor la Conferința Internațională de Organogeneză, din 1964, nu a fost un embriolog, ci un genetician microbiolog, François Jacob, de la Institutul Pasteur din Paris.

Diferențierea celulară la mamifere este un *proces ireversibil*, iar caracterele cîștigate de celulele mature în cursul specializării lor progresive sînt *stabile*. Ea se realizează în etape succesive și, raportată la fecundație, începutul ei diferă după specie și de la un țesut la altul. Poate să înceapă odată cu primele diviziuni de segmentare sau mai tîrziu, fiind condiționată, printre alți factori, și de durata medie de viață a indivizilor speciei, de intensitatea activității metabolice a celulelor, țesuturilor și organelor, respectiv de funcția diverselor tipuri de celule din constituția organismului. Diferențierea celulară este *programată, stadializată* și se continuă în tot timpul vieții, fiind spectaculară în cursul embriogenezei.

Zigotul conține în nucleul și citoplasma sa întregul program al diferențierii, iar *capacitatea sa prospectivă* este maximă. Blastomerele rezultate din diviziunea zigotului, din punct de vedere al capacității prospective, diferențierii și specializării, sînt și ele *celule pluripotente* sau *nedeterminate*. Spemann și Mangold au demonstrat că separarea celor două blastomere la broască este urmată de formarea a doi embrioni. La om s-a arătat că în acest mod se produce numărul cel mai mare de gemeni monozigoți. În timpul *blastocistogenezei*, al *gastrulației* și pînă la începutul *neurulației*, cînd cele trei foițe embrionare încep propria specializare, celulele acestora păstrează o parte din capacitatea lor prospectivă, dar, paralel cu studiile parcurse ea *se restrînge*, celulele devenind determinate. Sub influența

factorilor de inducție (vezi, pag. 159—161), *celulele determinate* vor da naștere unui număr mai redus de tipuri sau fenotipii celulare. Cele de origine ectodermală vor forma țesutul și organele sistemului nervos, epidermul etc., în timp ce mezodermul și endodermul vor produce, prin diferențiere, linii sau *clone celulare* specifice lor (vezi „Dezvoltarea foițelor embrionare", pag. 155—162). *Determinarea* se însoțește deci de diminuarea pluripotenței celulelor nedeterminate sau în stare indiferentă. Celulele determinate devin ulterior specializate sau *comise*. În acest sens, s-ar putea spune că diferențierea succede determinarea, celula diferențiată fiind *postdeterminată*. Determinarea și diferențierea sînt fenomene strîns corelate și esențiale ale embriogenezei și organogenezei. În lumea vie ele au *caracter universal*.

Totodată, diferențierea celulară este un proces complex al *epigenezei*, în care totul se formează din nou și după un anumit program. Nici unul din tipurile ce celule derivate din zigot nu sînt preformate.

Celulele diferențiate: musculare, nervoase, hepatice, renale etc. care au urmat o cale specifică de specializare: morfologică, moleculară, funcțională, nu se mai pot reîntoarce la starea de celule nedeterminate și pluripotente. La organismele superioare și om, s-a amintit mai sus, că *starea de diferențiere a celulelor mature*, este *stabilă* și *ireversibilă*, aceasta devenind chiar un postulat. Totuși, au apărut controverse, existînd opinii care susțin *instabilitatea* și *reversibilitatea* ei sau *de diferențiere*. Disputele au izvorît din rezultatele unor cercetări experimentale. În lumea vegetală s-a demonstrat că dintr-o singură celulă parenchimatoasă a plantei de tabac, se poate dezvolta o întreagă plantă (A.C. Braun, 1959). În plus, în culturi de țesuturi animale, *in vivo*, s-a observat că în anumite condiții, starea de diferențiere se poate pierde (E. Hadorn, 1961). La acestea s-au adăugat experiențele lui J.B. Gurdon, din 1963, de *transplant nuclear* la broască. Nuclei din celule intestinale mature s-au transplantat în ouă, la care s-a eliminat nucleul, prin expunere la ultraviolete, urmărindu-se dezvoltarea, sinteza de ADN și ARN. În unele cazuri, dar nu în toate, în ou s-au dezvoltat celule nervoase și musculare și chiar embrioni. Spemann, mai înainte, a efectuat transplant nuclear indirect la oul de salamandră (fig. 160).

Rezultatele acestor cercetări s-au obținut la plante, iar cele de la animale, dacă nu au fost influențate de experiment, aparțin unor specii mult inferioare mamiferelor și nu s-au produs cu regularitate. Ele au adus însă un argument major că *programul diferențierii* se află în *nucleu* și că diferențierea celulară, universală în lumea vie, prezintă particularități de specie.

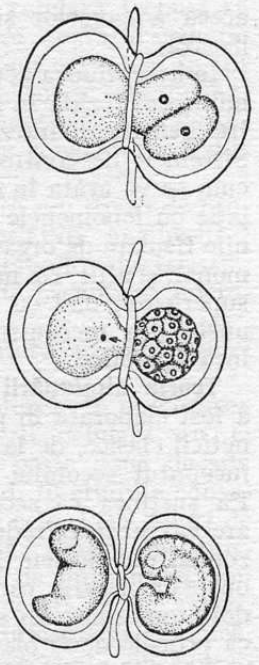


Fig. 160. — Experimentul lui Spemann de transplant nuclear indirect la oul de salamandră.

3.5.1.1. Determinismul diferențierii celulare

Cauzele și determinismul diferențierii celulare sînt probleme fundamentale ale acestui proces.

Starea de diferențiere celulară este caracterizată pe criterii: *morfologice*, *moleculare* și *fiziologice*. În acest cadru, s-a amintit că diferențierea morfologică a celulelor a fost amplu cercetată. Ea a devenit astfel, mai bine cunoscută în diversele stadii ale embriogenezei și organogenezei. Dar, *diferențierea morfologică* este expresia *modificărilor moleculare* din celule. În acest sens ea presupune, în primul rînd, formarea de *proteine structurale* și *funcționale* (enzime) specifice, în diversele tipuri de celule.

Diferențierea celulară trebuie să explice deci, *de ce?* și *cum?* celulele musculare sintetizează miozina și alte proteine caracteristice numai fibrelor musculare, iar celulele nervoase, hepatice etc., formează proteine cu specificitate proprie lor. Este logică ideea că la baza acestui proces, trebuie să stea **sinteza diferențială** a proteinelor și întrebarea care decurge este

aceea a cauzelor şi modului în care se realizează.

În accepţiunea actuală se consideră că determinismul rezidă în acţiunea **sistemelor de control genetic** al sintezei diferenţiate de proteine. Sistemele de control genetic acţionează, după cum se va arăta în continuare, în strînsă corelaţie cu fenomenele de inducţie, cu interacţiunile tisulare de organizare celulară, factori hormonali şi alţii. De menţionat că, la organismele superioare, mai cu seamă la mamifere şi om, unele din mecanismele determinismului sînt încă ipotetice.

Teoria diminuării materialului cromozomial a fost elaborată în perioada de pionierat a geneticii clasice, de la sfîrşitul secolului trecut şi începutul secolului nostru, de către Boveri. Ea susţinea că secretul diferenţierii celulare are ca substrat reducerea materialului cromozomial din nucleu. Fenomenul s-a observat la ouăle de *Ascaris*, care prezintă în nucleu numai doi cromozomi. În stadiul iniţial s-a constatat că primele două blastomere rezultate din diviziunea oului, posedă cromozomi diferiţi. Una din blastomere, din care vor lua naştere *celulele germinale* (sexuale) are cei doi cromozomi la fel de lungi, care păstrează întreaga informaţie genetică. A doua celulă, din care se vor forma toate tipurile de *celule somatice* ale corpului, pierde prin „eliminare" fragmente din cei doi cromozomi, care degenerează şi se resorb în celulă. Fenomenul se petrece în timpul mitozei (fig. 161). Cu alte cuvinte, *cromozomii pierd diferenţiat şi programat* anumite gene şi deci informaţie genetică. Procesul corespunde astfel unei *deleţii genice*.

Fenomenul diminuării materialului cromozomial se întîlneşte doar la cîteva specii. Se ştie că la majoritatea speciilor numărul şi cantitatea de ADN din cromozomi, respectiv întreaga informaţie genetică, rămîn constante în toate celulele organismului (vezi, cap. „Cromozomii şi ereditatea", pag. 128).

Teoria amplificării selective a genelor. Această teorie prezintă o altă posibilitate a diferenţierii, caracterizată prin amplificarea anumitor gene proces care *grăbeşte* sinteza de proteine în celule. La insecte, prin *poliploidie* se produce chiar creşterea întregului genom, cu formarea de *cromozomi uriaşi*. Alt exemplu se întîlneşte la ovocitele de broască *(Xenopus)* pe cale de creştere, în timpul ovogenezei. S-a constatat că ele conţin de 1 000 ori mai multe gene pentru sinteza de ARNr decît celulele somatice diploide. Amplificarea selectivă de gene este *reversibilă*, deoarece toate celulele somatice care se vor forma după fecundaţie, prezintă din nou conţinut normal de gene pentru sinteza de ARNr. Amplificarea genică din cursul ovogenez, însoţită de creşterea cantităţii de ARNr şi a proteinelor citoplasmatice ovocitare, este favorabilă dezvoltării oului în perioada de la fecundaţie, pînă în stadiul de blastocist. În această etapă, se ştie că proteinele citoplasmatice şi ribozomii blastomerelor scad

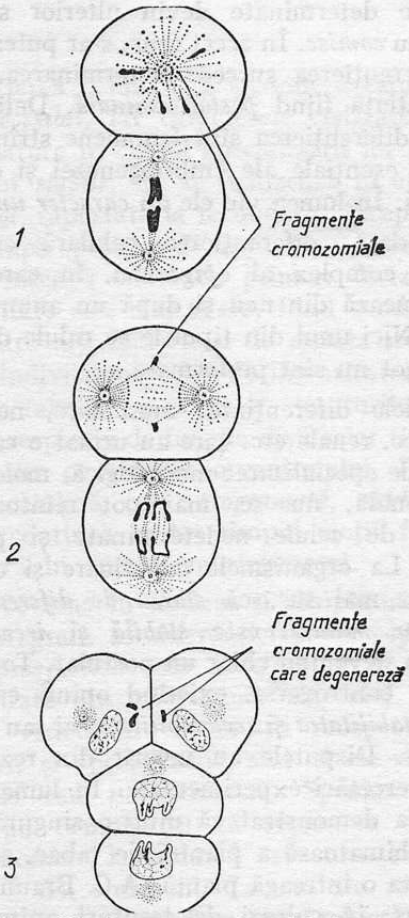


Fig. 161. — Diminuarea materialului cromozomial în cursul segmentaţiei ouălor de *Ascaris megalocephala:* 1. cromozomii celulei superioare sînt fragmentaţi, fragmente ce nu se mai observă în celula inferioară; 2. în celula superioară părţile terminale ale fragmentelor de cromozomi rămîn în planul ecuatorial al fusului de diviziune. Celula inferioară se divide normal; 3. la sfîrşitul diviziunii fragmentele de cromozomi rămîn în afara nucleului şi degenerează (după Boveri, din Cszihak, Langer şi Ziegler, 1981).

cantitativ, în diviziunile de segmentare, încît cele produse de ovocit pînă la maturarea sa, constituie *rezerva* celulară de asemenea substanțe, pînă la începutul blastocitogenezei.

În final, se poate preciza însă că amplificarea selectivă a genelor, și ea rar întîlnită în lumea animală, reprezintă din punct de vedere al diferențierii celulare, un caz particular, mai precis de excepție.

Teoria represiei și inducției genetice (Fr. Jacob și J. Monod, 1961). Sistemul sau modelul activității genelor în sinteza de proteine, elaborat de acești cercetători, constituie una din cele mai mari cuceriri ale geneticii contemporane.

El a fost demonstrat la bacterii și virusuri procariote), dar s-a dovedit că în mare măsură se extinde pînă la mamifere și om, devenind *dogma acțiunii genelor* prezentă în toate sistemele biologice. Desigur, progresele realizate în domeniul bacteriilor și virusurilor nu se pot extrapola în mod absolut în *organismele superior organizate,* deoarece varietatea proteinelor structurale și funcționale la acestea este extrem de mare și presupune mecanisme mai complexe, în special de reglarea sintezei de proteine. Se crede însă că *trăsăturile fundamentale* ale diferențierii celulare care derivă din aceasta sînt universale în scara animală, așa cum universal este ciclul acizilor tricarboxilici (ciclul Krebs) în metabolism și alte legități biologice.

Diferențierea celulară la nivel molecular se exprimă, după cum s-a amintit, în sinteza diferențiată de proteine structurale și funcționale. Informația genetică a sintezei se află în ADN-ul nuclear al zigotului, repectiv în *genom.* Dar, nu întreaga informație genetică din genomul zigotului este exprimată într-un anumit tip de celule (nervoase, hepatice, musculare etc). În cursul diferențierii celulare există o *programare a expresiei genelor.* Mecanismul care reglează calitativ și cantitativ, *în timp* și *spațiu,* expresia mesajului genetic transmis de genom, constituie unul din factorii care condiționează diferențierea celulară. *Calitativ,* pentru că în fiecare categorie sau tip de celule rezultate din zigot, își are expresia fenotipică un anumit set de gene. *Cantitativ,* pentru că *ritmul* de expresie a genelor nu este același. S-a remarcat, mai sus, că diferitele gene ale celulei nediferențiate își găsesc expresia fenotipică în anumite momente din cursul embriogenezei, expresia genelor fiind determinată (programată) în timp și spațiu (Gaydos, 1970).

Procesul de diferențiere celulară trebuie să explice deci, modul în care aparatul genetic (genomul), care există într-un organism în tot atîtea copii cîte celule alcătuiesc organismul respectiv, are o expresie fenotipică atît de diferită. Expresia fenotipică a genelor se traduce prin:

— sinteza unui anumit tip sau tipuri de proteine, cu sau fără proprietăți enzimatice;

—existența unui tipar metabolic caracteristic;

— existența unei anumite organizări micro- și macroscopice;

— și ca reflectare a acestora, existența unei funcții specifice.

Cercetările actuale și ipotezele în descifrarea determinismului diferențierii celulare au la bază modelul elaborat cu peste două decade în urmă de Jacob și Monod, în studiile consacrate sintezei enzimelor în cele două tipuri de *Escherichia coli* și, totodată, asupra mecanismelor de reglare a sintezei de proteine la *procariote.* În urma acestor cercetări, se știe astăzi, fără a intra în detalii, că informația genetică, înscrisă sau codificată în secvența nucleotizilor din molecula de ADN nuclear, este **transcrisă** complementar în secvența nucleotizilor moleculei de ARN mesager (m). El trece prin porii membranei nucleare în citoplasmă, ajungînd în ribozomi, sediul sintezei de proteine (fig. 68). La acest nivel are loc *traducerea* sau translația informației genetice din molecula de ARN_m, la care participă ARN de transfer (t) și ARN ribozomal (r). Prin traducere, secvența nucleotizilor din molecula de ARN, dictează secvența aminoacizilor în ansamblarea lanțurilor de polipeptide specifice, sintetizate în ribozomi. Din cele de mai sus se constată că veriga principală a sintezei de proteine o constituie *sinteza* ARN_m, deoarece prin intermediul său informația codificată în genele ADN-ului nuclear este transmisă și specificată în structura și funcția proteinelor.

ARNm a fost intuit de Jacob și Monod, cei doi autori dîndu-i și numele. Ulterior, însă, el a fost izolat de Spiegelman, demonstrîndu-se astfel existența sa reală. Molecula de ARNm are durata de viață de 2—4 minute la procariote, iar la eucariote poate ajunge la cîteva ore, în funcție de tipurile de celule și activitatea lor metabolică. Mărimea și greutatea moleculară a ARNm sînt și ele variabile.

În prezent există dovezi că ARNm este diferit de la un țesut și organ la altul, ceea ce

înseamnă că *sinteza* sau *transcrierea* este diferențiată. În consecință, important este de a ști: de ce transcrierea este diferită de la un țesut la altul și de ce informația genetică din cromozomi nu este transcrisă în întregime în toate țesuturile și organele? Un răspuns poate fi dat de teoria represiei și inducției genetice, al cărei substrat îl constituie **mecanismul de reglare a activității genelor,** a doua latură a conceptului Jacob și Monod, descifrat la bacterii (fig. 162).

S-a stabilit astfel că genele înlănțuite în molecula de ADN, după funcția lor, sînt de două

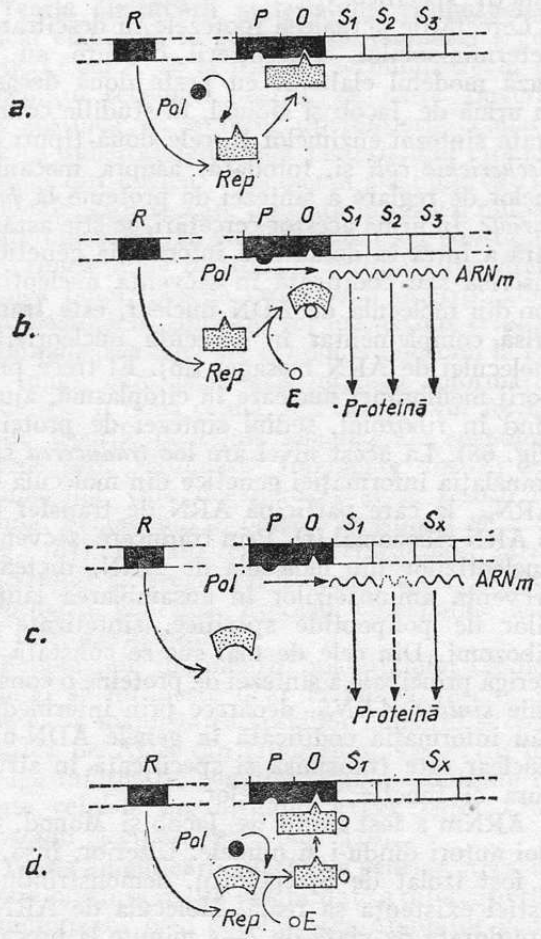


Fig. 162. — Mecanismul inducției și represiei genice Jacob și Monod la procariote. R = genă reglatoare; P = promotor, loc de cuplare cu ARN-polimeraza; O = operator, loc de cuplare cu represorul; S_1, S_2, S_3 = gene structurale; Rep. = represor; Pol = ARN-polimeraza; E = efector-substrat în b și produs final cu funcție de corepresor în d (după Hess, din Cszihak, Langer și Ziegler, 1981).

tipuri: gene structurale și reglatoare. *Genele structurale* posedă informație pentru sinteza de proteine, respectiv ARNm. *Genele reglatoare* dețin informație și codifică sinteza unor proteine numite *represori,* care intervin în reglarea activității genelor structurale (fig. 162 a). În molecula de ADN, genele reglatoare sînt învecinate cu cele structurale dar nu sînt în continuitate directă. Genele structurale prezintă în porțiunea inițială **operonul,** o parte din molecula de ADN, care posedă o regiune promotoare sau **promotor** după care urmează o regiune operatoare sau **operator,** el reprezentînd propriu-zis secvențe nucleotidice specifice din molecula de ADN. În continuarea operatorului se înlănțuie genele structurale, care transcriu informație în sinteza de ARNm. În procesul de sinteză un rol important îl are *ARN polimeraza* sau *transcriptaza,* enzimă care inițiază și catalizează sinteza de ARNm. Ea are proprietatea de a se cupla cu *promotorul* și a declanșa sinteza de ARNm, numai dacă în calea sa operatorul este liber sau neblocat de către represor. **Represorul,** sintetizat de gena reglatoare, poate fi din punct de vedere funcțional în stare activă sau inactivă. În *stare activă* el are afinitate pentru *operator* și prin cuplare cu acesta formează un *complex represor-operator,* care blochează sau represează transcrierea, respectiv sinteza ARNm, de către genele structurale (fig. 162 a). Acesta este fenomenul de *represie genică.* Menționăm că, ulterior, a fost izolat și demonstrat complexul represor-operator. În *starea inactivă,* represorul nu se mai poate lega de operator și, ca urmare, promotorul cu ARN polimeraza încep transcrierea moleculelor corespunzătoare de ARNm, care, în continuare declanșează sinteza de proteine în ribozomi (fig. 162 c).

Este important de subliniat că *starea funcțională a represorilor,* activă sau inactivă, este determinată la rîndul său de inductori și corepresori. Față de represori, inductorii și corepresorii sînt *mesageri chimici secundari* (efectori). **Inductorii** au proprietatea de a se lega de represori și prin aceasta îi inactivează, împiedicînd cuplarea cu operatorul, fapt care permite transcrierea. Cu alte cuvinte, inductorii realizează **depresarea selectivă** a genelor în sinteza de ARNm. Inductorii pot fi: diverse *substraturi* (fig. 162 b) care cresc sinteza anumitor enzime, *inductori embrionari, hormoni, vitamine* etc. **Corepresorii** sînt molecule care

activează represorii și prin legarea de operator blochează sau represează sinteza de ARNm specific și, deci, sinteza de proteine. *Produșii finali ai metabolismului* pot avea rol de corepresori, determinînd inhibiția sintezei de proteine prin mecanism de *feed-back* sau retro-

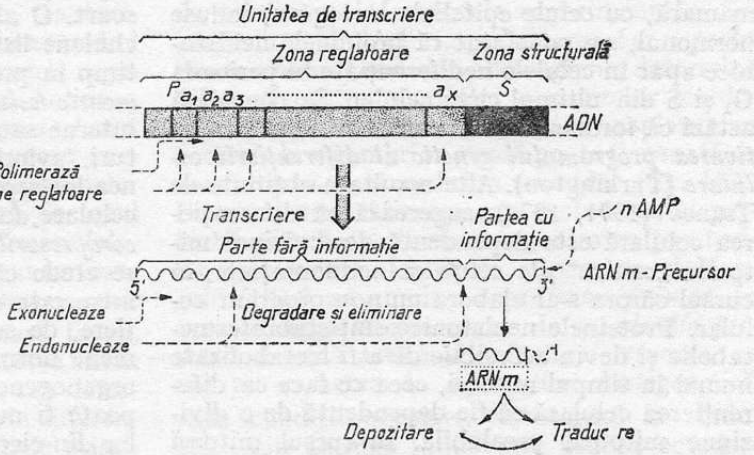


Fig. 163. — Model ipotetic de organizare și funcție a unei unități de transcriere (operon) la eucariote. P = promotor, loc de cuplare cu ARN-polimeraza; a_1 — — ax = loc de fixare pentru diverse substanțe reglatoare: histone, proteine nehistonice, hormoni etc.; S = gene structurale (din Hess, după Georgiev — modificat).

inhibiție (fig. 162 d). Corepresori se află și în țesuturi. De menționat că legăturile represorilor cu inductorii și corepresorii sînt *legături slabe*. Ele se pot rupe ușor, ceea ce face ca represorul să se adapteze tot atît de ușor necesităților fiziologice, privind sinteza de proteine.

Mecanismul de reglare al sintezei de ARNm prin represori se efectuează prin *control negativ*, deoarece prin absența lor sinteza lor de proteine constitutive se realizează mult mai rapid. Opus acestuia există și un mecanism de reglare prin *control pozitiv*, de *natură genică*, prin produși proteici, numiți și *proteine activatoare*.

Acestea au fost în linii mari elementele de bază ale modelului Jacob și Monod de la procariote, întregite cu unele date recente. A rămas încă nedezlegată problema: *cine controlează activitatea genelor reglatoare?* Progresele realizate au permis însă descifrarea ulterioară a unora din particularitățile reglării activității genelor la *eucariote* și mai cu seamă la organismele superioare, care ne interesează.

La *organismele superior organizate*, se știe astăzi că genele nu prezintă operoni. Reglarea se realizează prin acțiune asupra *genelor individuale*, dar tot prin mecanisme de represie și derepresare (fig. 163). De asemenea, la acestea se consideră că există o reglare pe termen scurt și alta pe termen lung. În *reglarea pe termen scurt*, care este reversibilă intervin în transcriere și sinteza de proteine, direct sau prin intermediul adenilatciclazei membranare hormonii (vide infra). *Reglarea pe termen lung* și ireversibilă este caracteristică embriogenezei și întregii ontogeneze. Ea condiționează determinarea primară cu formarea celor trei foițe embrionare, precum și diferențierea și specializarea progresivă ulterioară a celulelor și edificarea unui nou organism.

Factorii implicați în mecanismele de represie și derepresarea genelor sînt tot mai mult studiați biochimic și genetic. Printre primii care au atras atenția au fost proteinele bazice nucleare de tipul **histonelor** (pag. 132—133). Pe țesut timic s-a constatat experimental că înlăturarea histonelor prin tripsină produce derepresarea genelor, imediat începînd transcripția de ARNm (Allfrey și Mirsky). În condiții normale histonele au *acțiune represoare*, ADN-ul nuclear fiind permanent complexat cu histone, este împiedicată transcripția. Represia genelor prin histone este *nespecifică*. În cursul unui ciclu celular ele sînt folosite în represia unor segmente întinse ale moleculei de ADN a genomului. Histonele nu au specificitate tisulară, deoarece sînt prezente în cantități egale în țesuturi liniștite și active (Turkington și Kaalohama, 1972). Unul din factorii de *derepresare* și, deci, de *activare a genelor* la eucariote îl constituie proteinele cromatiniene (nucleare) acide, numite și **proteine nehistonice** (Gilbert și Mueller, 1966) sau *hertone*. Ele sînt proteine activatoare cu *acțiune specifică* în derepresarea genelor, asigurînd transcrierea

diferențiată a ARNm. Interacționează cu histonele, pe care le îndepărtează de pe ADN în regiunea unde genele încep transcrierea. După transcriere, ADN se leagă din nou cu histonele, ajungînd în starea represată. Proteinele nehistonice au specificitate de specie și de țesut. Experimental, în culturi de explante de glandă mamară, cu celule epiteliale lactogene, induse hormonal, s-a constatat că proteinele nehistonice apar în celulele nediferențiate în perioada G_1 și S din ultimul ciclu celular. Se consideră astăzi că formarea lor are *rolul de a induce activarea programului genetic al diferențierii celulare* (Turkington). Alte rezultate obținute de Tsanev (1971, 1974), sugerează că diferențierea celulară este dependentă de diviziuni mitotice „critice" ale celulelor nediferențiate, în cursul cărora s-ar elabora un nou program celular. Proteinele nehistonice sînt stabilite metabolic și devin accesibile de a fi metabolizate numai în timpul mitozei, ceea ce face ca diferențierea celulară să fie dependentă de o diviziune mitotică prealabilă. În cursul mitozei ele fiind metabolizate, tiparul lor s-ar schimba în ultima mitoză a celulei nediferențiate și ca urmare se declanșează diferențierea.

În celulele diferențiate și foarte specializate, transcrierea ARNm este inhibată la organismele superioare și prin **heterocromatinizare.** Ea constă în condensarea cromatinei, proces care împiedică transcrierea ARNm de pe molecula de ADN. Un asemenea proces se petrece cu unul din cromozomii sexuali X și formarea corpusculului Barr. În acest sens, Mary Lyon a arătat că la începutul embriogenezei, în primele 16 zile, cro mozomii sexuali XX sînt amîndoi activi în transcriere. După ziua a 16-a unul din ei devine heterocromatic și nu mai participă la acest proces, care poate fi reversibil.

Alți factori care intervin în reglarea activității genelor, pe termen scurt sînt **hormonii.** Ei intervin atît în transcrierea diferențiată, cît și în translație prin acțiunea asupra adenilatciclazei. *Hormonii steroizi* intervin în transcriere la nivelul celulelor țintă, fapt demonstrat experimental cu ajutorul Actinomicinei D, care este un inhibitor al transcrierii, folosit frecvent în cercetare. Hormonii androgeni, estrogeni și aldosternul stimulează sinteza de ARNm. Estrogenii derepresează genele pentru transcriere prin scăderea conținutului de histone nucleare. *Hormonii polipeptidici* stimulează transcrierea prin intermediul adenilatciclazei din membrana celulară deoarece ei nu pătrund în celulă. *Insulina* și *glucagonul* acționează prin fosforilarea histonelor, stimulînd astfel transcrierea. Prin acțiunea de derepresare genică, hormonii pot avea contribuție importantă în embrio- și organogeneză, în cadrul reglării pe termen scurt. O altă categorie de substanțe, numite **chalone tisulare** au fost incriminate în ultimul timp în procesele de *diferențiere, senescență* și *moarte celulară.* Ele sînt considerate secreții interne sau *hormoni celulari,* prezenți în țesuturi, avînd specificitate celulară. Prin acțiunea lor *represează* genele care inițiază mitozele celulare, fapt pentru care sînt incluse în *grupa corepresorilor.* Concentrația lor într-un țesut, se crede că influențează pronunțat echilibrul între rata de mitoze celulare, rata de diferențiere, de senescență și moarte celulară, fenomene normale și intense în cursul embrio- și organogenezei. Acțiunea chalonelor tisulare poate fi modificată de concentrația hormonilor din circulația generală. De aceea, sînt considerate drept intermediari între sistemul endocrin și starea genomului din nucleul celulelor unui țesut (Rita Levi Montalcini, 1967).

În concluzie, se poate preciza că în diferențierea celulară la organismele superioare intervin, probabil, în strînsă corelație, acționînd secvențial în timp și spațiu, toți mesagerii chimici: represorii, corepresorii, inductorii, hormonii și chalonele tisulare.

În diferențierea celulară un rol important îl au inductorii și organizatorii, care, prin fenomenele de inducție și interacțiunile tisulare stau la baza proceselor clasice de organizare celulară.

3.5.2. ORGANIZAREA CELULARĂ ÎN EMBRIOGENEZĂ

În dezvoltarea normală, organizarea celulară este legată *inseparabil* de diferențierea celulară. Organizarea tinde să explice modul de integrare al unităților de construcție (celule, țesuturi) din punct de vedere morfologic, spațial, temporal și funcțional, pentru a forma un nou organism. S-a amintit că organizarea celulară reprezintă conținutul termenului de *morfogeneză,* căreia îi este subordonat procesul

de *histogeneză*, cu care începe morfogeneza și este strîns corelat cu cel de *organogeneză*. Ea a fost timp de multe decenii tema de cercetare a *embriologiei experimentale* și fără să rezolve substratul proceselor de inducție a contribuit pe această cale la înțelegerea multor fenomene ale embriogenezei și organogenezei.

Acțiunea de organizare a celulelor, țesuturilor și organelor, se realizează prin intermediul substanțelor numite clasic, de Spemann, *organizatori:* primari, secundari, terțiari. Acțiunea acestora a fost numită *acțiune organizatoare*. Astăzi, considerîndu-se că acest concept prezintă tendința de simplificare a fenomenelor complexe ale dezvoltării embrionare, în locul termenului de organizatori este unanim folosit cel de *inductori*, iar acțiunea organizatoare a fost înlocuită cu cea de *inducție embrionară*.

Fenomenele de inducție embrionară încep, după cum s-a arătat, odată cu trecerea de la starea nedeterminată a celulelor, la cea determinată, caracterizată morfologic prin diferențierea foițelor embrionare sau organele primitive ale embrionului. Fenomenele de inducție domină, deci, stadiul de blastocist bilaminar, întreaga etapă de gastrulație și începutul celei de neurulație. În aceste stadii, genele derepresate se exprimă în sinteza de proteine, care specifică, secvențial, atît diferențierea foițelor embrionare, cît și a derivatelor lor celulare și tisulare. Seturile de gene represate în mod treptat, scad în același timp pluripotența celulelor inițial nedeterminate. Procesele se desfășoară cu intensitate și rată pronunțată de multiplicare, diferențiere și migrare celulară și se însoțesc totodată de interacțiuni tisulare complexe.

Ele au la bază fenomenele de inducție embrionară, primele dovezi și verificări fiind aduse de Spemann și colaboratoarea sa, Mangold, în experimente pe embrioni de broască, a căror dezvoltare stadializată și programată, se aseamănă, în mare parte, cu cea a vertebrelor superioare. De mare folos a fost și metoda introdusă de Vogt, de marcare a celulelor prin colorații vitale, care a permis urmărirea unor grupe celulare în cursul dezvoltării embrionare și integrarea lor în structura țesuturilor și organelor. La acestea s-au adăugat cercetările inițiate de Holtfreter (1931) în culturile de țesuturi, prin care a urmărit și comparat procesul de *autodiferențiere* a unor părți din discul embrionar la gastrula de urodele. Ulterior, cercetările s-au extins la păsări și mamifere, iar în ultimul timp au fost introduse *metodele imunologice*, care folosesc serurile antitisulare specifice.

Inducția și interacțiunile tisulare. În embriogeneză, inducția și interacțiunile tisulare au început să fie descifrate la blastula și gastrula de broască prin metodele experimentale. S-a constatat astfel că transplantarea *buzei posterioare a blastoporului* în altă regiune, determină diferențierea notocordului și somitelor (cordomezoderm). În anumite condiții, transplantarea acesteia la un embrion gazdă poate fi urmată de dezvoltarea unui embrion secundar (fig. 164). De asemenea, ridicarea sau excluderea ei perturbă grav dezvoltarea și organizarea țesuturilor embrionare. De aceea, Spemann și Mangold (1924) au numit-o *organizator primar*. În această situație este vorba de o *inducție primară*, numită astăzi și *inducție de evocare*, ce are un caracter de *diferențiere histogenetică*.

În condiții normale, notocordul la rîndul său, prin acțiune inductoare asupra ectodermului care-l acoperă, determină diferențierea plăcii neurale și a tubului neural. Dacă notocordul este transplantat sub ectoderm în altă regiune și în plină perioadă de gastrulație, el induce formarea din ectoderm a plăcii și tubului neural. Notocordul, în acest caz, are rolul de *inductor*, iar ectodermul este țesutul *indus*. O condiție importantă este aceea că țesutul indus, respectiv ectodermul sau alt țesut, trebuie să fie *competent* sau *nedeterminat* pentru a putea reacționa la stimulii de inducție și a de venit *țesut determinat*, adică placă și tub neural în acest exemplu. *Competența* este deci proprietatea țesuturilor de a reacționa la stimulii de dezvoltare (fig. 165). Dar, efectul inductiv al unor inductori sau organizatori normali nu constă în determinarea producerii unui singur tip de țesut specific, cum ar fi țesutul nervos, ci și în determinarea caracterelor regionale în exemplul dat a formării ulterioare a creierului și măduvei spinării, deci a caracterului pe care îl adoptă țesutul nervos. Needham (1934) a sugerat pentru primul caracter termenul de *evocare*, iar pentru al doilea cel de *individualizare*, ce constă în *organizarea regională* a țesuturilor embrionare.

Fenomenele sînt mai complexe, fiind vorba de *interacțiuni tisulare în serie* sau *inducție în*

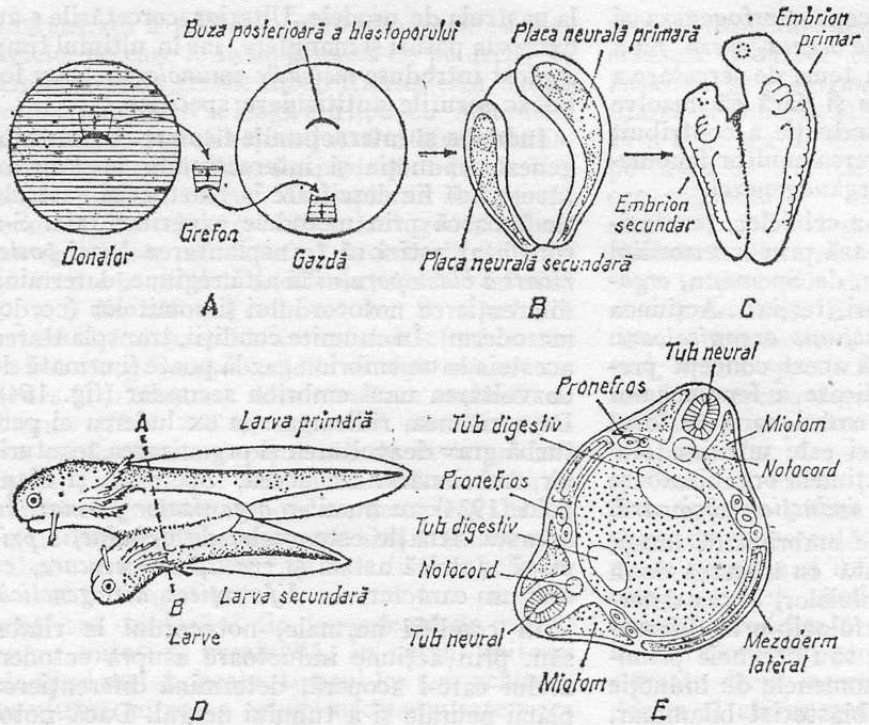


Fig. 164. — Experiența fundamentală a lui Spemann de transplantare a buzei posterioare a blastoporului de *Triturus* în altă regiune.

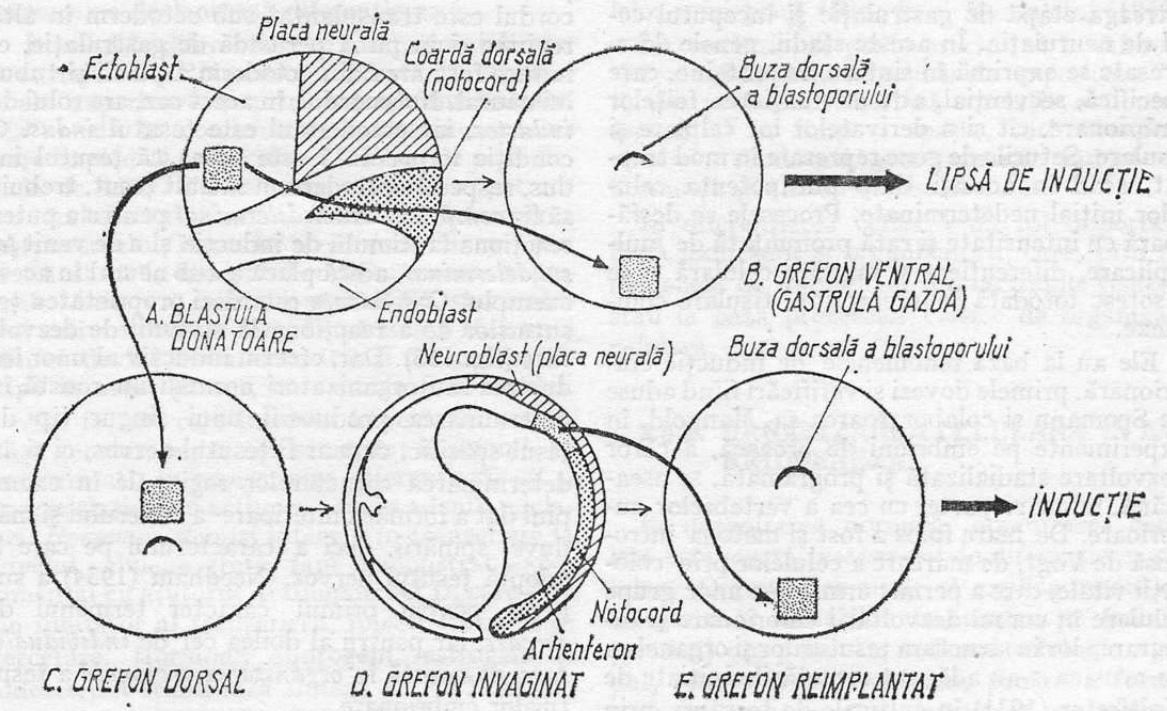


Fig. 165. — Transmiterea capacității de inducție (model experimental de transplant). A = grefon de ectoblast prelevat de la o blastulă donatoare; B = grefonul transplantat în partea ventrală a unei gastrule gazdă nu determină inducție; C = grefonul transplantat pe buza dorsală a blastoporului; D = grefonul se invaginează și la sfîrșitul gastrulației se află în fundul arhenteronului; E = grefonul invaginat (D) reimplantat în partea ventrală a gazdei, determină inducție (după Spemann și Geinitz).

lanț. În acest sens, inducția primară este urmată de procese de *inducție secundară*, care condiționează, la rîndul său, acțiuni de inducție terțiară. În embriogeneză și organogeneză, există numeroase exemple care oglindesc aceste fenomene. Se spune că după inducția primară, țesuturile răspund la stimuli de organizare regională numiți *organizatori* sau *inductori complecși*, considerați și *inductori morfogenetici*. Un organizator sau inductor complex, este un inductor normal care determină ulterior apariția mai multor organe, ca de exemplu, tub neural, somite, tub intestinal. Un asemenea exemplu îl constituie buza posterioară a blastoporului la broască. Inducția sub influența organizatorilor este deci, de ordin superior, respectiv regionalizată. Așa s-a reușit să se stabilească, în perioada de gastrulație, regiunile prospective ale viitoarelor organe: nervoase, regiunea cardiogenă, intestin etc. În această direcție s-au elaborat adevărate hărți ale regiunilor cu diverse *capacități organoformatoare*, la gastrula unor specii de vertebrate. Cercetările au evoluat de așa natură, încît A.C. Clement (1962), studiind potența cardiogenă, a reușit să individualizeze la nevertebrate, încă în stadiul de patru blastomere, celula numită „4d", din care se vor forma mezodermul cardiogen și, ulterior, țesutul cardiac.

Notocordul și mezodermul adiacent induce însă, nu numai formarea tubului neural, ci și a intestinului primitiv. Aici sînt opinii opuse, care susțin că, aparent, endodermul se diferențiază și ulterior își formează organele, fără fenomene de inducție și deci în mod independent. El prezintă proprietăți de *autoorganizare* și de asimilare a blastemului mezenchimal din jur (E.F. Lehman), în care ar acționa inductorul. Pe de altă parte, există părerea că endodermul, respectiv endoblastul din tavanul sacului vitelin, influențează formarea liniei primitive și a mezodermului intraembrionar, deoarece el precedă, ca diferențiere, apariția liniei primitive și a mezodermului.

La păsări și mamifere, linia primitivă și nodul primitiv (Hensen), ambele considerate un blastopor modificat de la amfibieni, concentrează cea mai mare acțiune inductoare cu rol în diferențierea și organizarea țesuturilor embrionare. În lungul liniei primitive ar exista un *gradient de inducție* antero-posterior, demonstrat prin transplante inversate față de orientarea ei normală. Partea anterioară a liniei primitive prezintă capacitatea inductoare cea mai mare. Linia primitivă transplantată poate duce la formarea unui embrion secundar precum blastoporul la amfibieni. Spratt (1955) a demonstrat că notocordul și mezodermul își păstrează capacitatea inductoare numai dacă mențin legătura axială (de continuitate) cu centrii lor de inducție primară. Respectiv, cu nodul primitiv, precum și legătura transversală între mezodermul paraxial, intermediar și lateral, chiar de scurtă durată. Este vorba de *potența organoformatoare* a cordo-mezodermului. În acest sens, notocordul și mezodermul alăturat ar reprezenta *centrul de integrare* care dă planul de organizare al întregului corp embrionar.

În mecanismul acțiunilor de inducție este necesar *contactul celular* dintre inductor și țesutul indus, acesta mediind schimbul de informație chimică. De asemenea substanța inductoare a cărei acțiune este limitată, trebuie să acționeze în *perioada reactivă* (sau competentă) a țesutului indus. În această perioadă se definește, prin jocul dintre *corepresori* și *inductori*, reglarea activității genelor și deci calea diferențierii, după care celulele unui țesut evoluează spre maturizare și specializare, pe cont propriu. Un organizator sau inductor complex, nu numai inițiază diferențierea, ci și o controlează. După stabilirea diverselor regiuni prezumptive sau *cîmpuri morfogenetice*, acestea se autoorganizează. Faptul că majoritatea proceselor analizate mai sus se petrec în perioada de *gastrulație* și începutul neurulației, a dat țesuturilor diferențiate prin aceste mecanisme denumirea de *țesuturi postgastrulare*. De asemenea, este necesar de precizat că în cursul embriogenezei, *gastrulația* constituie o fază critică a dezvoltării. Mulți dintre factorii teratogeni care acționează în această etapă determină *anomalii* și *malformații* congenitale.

Abaterile de la desfășurarea normală a proceselor de morfogeneză în acest stadiu se reflectă la **teratoame.** Acestea sînt tumori cu localizări diverse, mai frecvente în ovar, ce conțin țesuturi multiple, de origine embrionară și diferite de ale regiunii în care se află. Teratoamele cu țesuturi imature, derivate din cele trei foițe embrionare au fost numite și *embrioame*, care prezintă un caracter pronunțat de

malignitate. Ele ar fi țesuturi embrionare scăpate de influența organizatorului primar, într-o etapă timpurie a dezvoltării embrionare. Deficiența principală constă în aceea că ele nu au capacitatea de a se organiza ca țesut, deși *histogenetic* sînt diferențiate satisfăcător. Ele sînt lipsite de *organizarea morfogenetică*, neavînd simetrie, metamerie etc.

Dezvoltarea țesuturilor pe căi specifice, care începe odată cu *neurulația*, ia treptat caracterul de *mozaicism* tisular. Dacă neurula de amfibieni se separă prin secțiune într-o parte cranială și alta caudală, atunci, în segmentul cranial se dezvoltă capul și părțile sale componente, iar în cel caudal, trunchiul și coada. Aceasta înseamnă că determinarea a fost încheiată.

Inducția regională specifică traduce capacitățile prospective ale unui țesut embrionar determinat în formarea țesuturilor și organelor care derivă din el. De exemplu, ectodermul prezintă: 1) capacitate prospectivă arhencefalică; 2) deuterencefalică; 3) rombencefalică și 4) spinomedulară. Capacitatea prospectivă arhencefalică duce la formarea prozencefalului și derivatelor sale, veziculele optice și olfactivă. Cea deuterencefalică formează mezencefalul; cea rombencefalică dă naștere creierului posterior și organului auzului, iar cea spinomedulară măduvei spinării. Deși se susține că ar exista inductori regionali specifici, mecanismele nu sînt în prezent cunoscute. De aici, o serie de teorii care tind să le explice, unele fiind teorii cantitative și altele calitative (vide infra).

Inducțiile de ordin superior. S-a arătat mai sus că la neurula de amfibieni și păsări au fost evidențiate o serie de teritorii prezumptive sau cîmpuri morfogenetice, din care se vor forma organele. Edificarea organelor presupune acțiuni de *inducție tisulară în serie* sau *în lanț*. Sînt concludente în acest sens, dezvoltarea ochiului, a organelor urinare și altele.

În *organogeneza ochiului*, veziculele optice evaginate din părțile laterale ale prozencefalului, prin contact cu ectodermul, induc diferențierea din ectoderm a placodei și veziculei cristaliniene (fig. 166). Inițial mai multe regiuni ale ectodermului embrionar primitiv sînt competente de a forma cristalinul. Totuși, foarte repede, această competență rămîne o proprietate numai a ectodermului, care acoperă vezicula optică. Ectodermul este influențat în formarea cristalinului și prin interacțiuni succesive cu endodermul subjacent al intestinului anterior, precum și cu mezodermul prezumtiv cardiogen. În final, în formarea și poziționarea cristalinului, intervine acțiunea inductoare a retinei. În prezent, nu se cunoaște dacă inducția exercitată de vezicula optică, endoderm și mezoderm se realizează prin același mecanism, sau acesta este diferit. Totuși, acțiunea secvențială sau alternativă a mai multor țesuturi inductoare asupra aceluiași țesut țintă, scade probabilitatea accidentelor care ar putea perturba formarea cristalinului în fazele inițiale ale inducției. Experimental, s-a constatat că inducția cristalinului de către mezoderm la amfibieni, realizată la *temperaturi joase* este mult mai rapidă decît inducția exercitată de vezicula optică. La embrionul de pasăre, prin coloratia PAS s-a constatat că în zona de contact dintre vezicula optică și ectoderm se află un strat acelular, dar acesta nu împiedică inducția. Natura influențelor inductive rămîne necunoscută, dar există indicații că substanțe pot fi transferate de la retina nervoasă prezumtivă, la ectoderm și celulele cristalinului prezumtiv, în timpul inducției.

Formarea *corneei* se realizează sub influența inductoare a veziculei optice și cristalinului (fig. 166). În ectodermul care acoperă vezicula ectodermului nu se mai formează glande, iar celulele lipsite de pigment devin transparente.

În dezvoltarea ochiului, formarea cristalinului sub acțiunea veziculei optice și retinei se face prin *inducție secundară*, iar a corneei prin *inducție terțiară*. Cristalinul, prin faptul că nu are vase sanguine și posedă un sistem antigenic relativ simplu, este mult folosit în cercetarea imunologică. În dezvoltare, prin seruri anticristaliene s-a reușit să se stabilească la embrionul de pasăre că proteinele specifice apar încă la 60 ore de la incubație, deși la această vîrstă cristalinul nu posedă sistemul fibrilar caracteristic.

În *dezvoltarea organelor urinare*, inducția ductului pronefric, în diferențierea mezonefrosului, este cunoscută încă din cercetările de embriologie experimentală efectuate de Holtfreter. Distrugerea prin cauterizare a acestui duct la embrioni de pasăre a evidențiat lipsa de dezvoltare a mezonefrosului din țesutul ne-

frogen. Totodată, s-a demonstrat că somitele şi chiar ţesutul nervos, pot contribui prin acţiune inductoare la formarea mezonefrosului, dacă acesta este un ţesut competent. Următorul proces de inducţie îl constituie influenţa mugurelui ureteral, provenit din partea terminală a ductului mezonefric, în organogeneza rinichiului definitiv din blastemul metanefrogen. Dar nu numai experimental, ci şi la om, s-a constatat că lipsa mugurelui ureteral se însoţeşte de agenezie renală, aşa cum rinichiul dublu unilateral, se însoţeşte de două uretere. În culturi de ţesuturi s-a precizat interacţiunea strînsă dintre *componenta epitelială* şi *ţesutul mezenchimal*, în organogeneza rinichiului, ca de altfel şi în alte *organe*. Se consideră că inducţia pronefrosului este mai slabă decît cea exercitată de mugurele ureteral asupra blastemului metanefrogen.

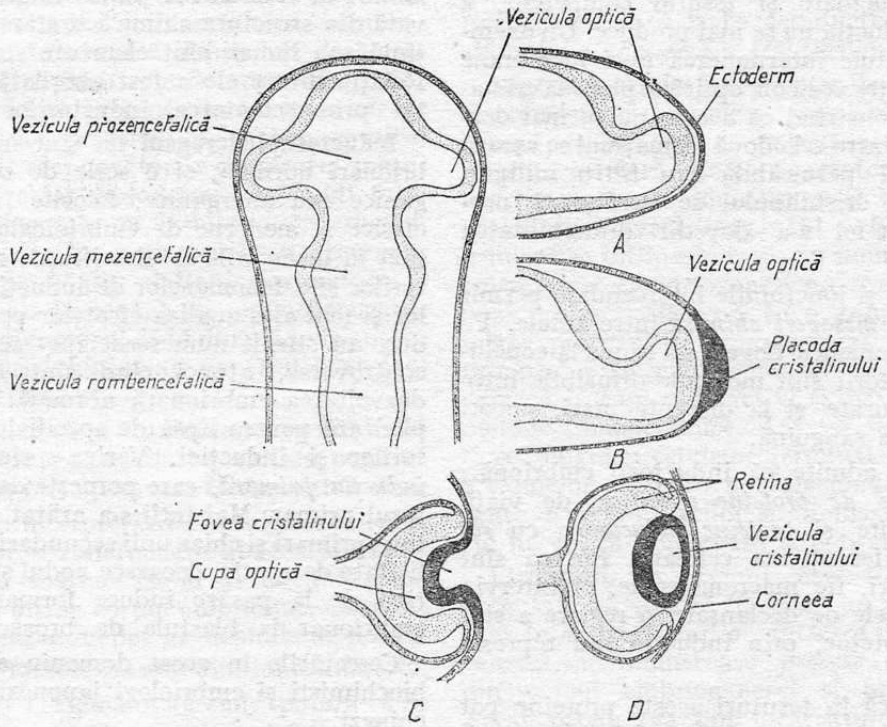


Fig. 166. — Organogeneza ochiului şi procesele de inducţie.

Inductorii normali. În prezent, nu mai există îndoieli că inductorii embrionari normali sînt substanţe chimice prin care se realizează acţiunile de inducţie în cursul embriogenezei. Este însă mai puţin cunoscută natura lor exactă şi mecanismele intime de acţiune. Dar, sinteza proteinelor şi mecanismele de reglare a activităţii genelor, contribuie substanţial la elucidarea lor.

Excluzînd unele observaţii cu valoare istorică în prezent, menţionăm că una din problemele dezbătute a fost aceea a specificităţii sau nespecificităţii inductorilor embrionari. Problema inductorilor nespecifici a rezultat din cercetările experimentale asupra inductorilor heterogeni şi va fi analizată la sfîrşit.

Despre inductorii specifici care acţionează în timpul gastrulaţiei şi natura lor, J. Brachet (1942) a emis părerea că sînt reprezentaţi de acizii nucleici, în special ARN. Urmărit histochimic, el a constatat că ARN-ul este transferat din notocord în ectoblast şi că transplantele tratate cu ribonuclează îşi pierd capacitatea inductoare. Cercetările cu fenilalanină, care are o moleculă mică, au evidenţiat rolul acesteia în diferenţierea crestei neurale, în timp ce vitamina A acţionează în keratinizarea epidermului. Mecanismul de inducţie în aceste cerce-

tări nu a fost descifrat şi tot atît de necunoscut a rămas în dezvoltarea embrionară normală.

O altă problemă dezbătută a fost aceea a *difuzibilităţii inductorilor* şi *reacţiei* celulare prin *contactul de suprafaţă*. Folosirea unor membrane impermeabile interpuse între ţesutul cu acţiune inductoare şi ţesutul competent, a arătat că inducţia nu se mai produce. Un exemplu îl constituie interpunerea unei membrane de celofan între vezicula optică şi placoda cristalinului, demonstrînd că acesta nu se mai dezvoltă. Dacă între cele două formaţiuni se aşează o membrană permeabilă sau filtru milipor, diferenţierea cristalinului se desfăşoară normal. În acest fel s-a dovedit difuzibilitatea inductorilor.

Contactele şi joncţiunile intercelulare permit transferul de *mesageri chimici* între celule. Pe baza unor asemenea dovezi s-a ajuns la concluzia că inductorii sînt molecule difuzibile între celulele alăturate şi la distanţe mari, uneori chiar pe cale sanguină.

Astăzi se admite că inductorii embrionari sînt *molecule de proteine specifice*, de viaţă scurtă, numite şi *proteine inductoare*, cu *rol efector* în diferenţierea celulară. Fie că sînt molecule mici, fie macromolecule, ei intervin în mecanismele de declanşare şi reglare a sintezei de proteine, prin inducţia sau represia genelor.

S-a spus că în ţesuturi aceste proteine pot avea şi rol de *corepresori*. În celulele ţesuturilor competente sau nedeterminate prin legarea de represori, inductorii declanşează, secvenţial, transcrierea de ARNm, de către genele derepresate, care se traduce în sinteza de proteine specifice. S-ar putea ca unii dintre ei să acţioneze şi în mecanismul de translaţie.

Asemenea mecanisme explică nu numai interacţiunile tisulare ci şi autodiferenţierea în embriogeneză. Existenţa inductorilor arată totodată că soarta celulelor în diferenţiere depinde nu numai de determinarea lor genetică, ci şi de influenţele tisulare regionale; de mediul în care se diferenţiază şi specializează.

Pentru *inductorii complecşi*, eliberaţi de buza posterioară a blastoporului la amfibieni sau de linia primitivă la păsări şi mamifere, unii autori folosesc şi termenul de *organizatori primari*. Prin aceasta se vine în întîmpinarea şi explicaţia proceselor clasice de diferenţiere şi organizare regională, respectiv în explicarea teritoriilor prezumtive sau cîmpurilor morfogenetice. Acţiunea acestora, ca şi a tuturor inductorilor, nu poate fi separată însă de *starea de nedeterminare* sau *competenţa* ţesutului asupra căruia acţionează şi ulterior de *gradul de determinare* al acestuia. Acţiunea inductorului derivată din structura chimică şi starea ţesuturilor ţintă sau induse sînt elemente strict corelate. Relaţia dintre ele a fost abordată experimental prin cercetarea inductorilor heterogeni.

Inductorii heterogeni nu sînt inductori embrionari normali, ci o serie de substanţe organice sau anorganice, folosite în cercetările clasice şi moderne de embriologie experimentală în încercările de descifrarea naturii inductorilor şi a fenomenelor de inducţie. Utilizarea lor şi mai ales analiza efectelor pe care le produc, au stîrnit numeroase ipoteze şi mai ales controverse, atunci cînd sînt raportate la dezvoltarea embrionară normală. Efectele lor pledează pentru lipsa de specificitate a inductorilor şi inducţiei. Veriga principală fiind *inducţia primară*, care porneşte de la organizatorul primar. Mai întîi s-a arătat că organizatorii primari şi chiar unii secundari nu au specificitate de specie, deoarece nodul şi linia primitivă de la pasăre induce formarea unui ax embrionar la blastula de broască.

Cercetările în acest domeniu aparţin unor biochimişti şi embriologi japonezi, germani şi chinezi.

Inductorii heterogeni au fost descoperiţi de Holtfreter încă din 1934, după care experienţele s-au extins. S-a constatat astfel că extractele de *ficat* de cobai adult, conţin substanţe chimice, care, prin inducţie, la gastrula de broască, au efect arhencefalizant, respectiv determină dezvoltarea prozencefalului, veziculelor optice şi olfactivă. Toivonen (1950) a sugerat că este vorba de o substanţă proteică termostabilă, solubilă în eter, cu efect regional *neuralizant*. Extractele de *rinichi* induc formarea mezencefalului prin efect *deuterencefalizant*, a rombencefalului şi veziculei optice, precum şi a măduvei spinării. Jamada (1957) a confirmat aceste rezultate şi susţinea că efectele respective s-ar datora unor proteine specifice. Tot el a demonstrat *efectul mezodermizant* al extractelor de *măduvă osoasă* de cobai, prin care s-au obţinut notocord, somite, tubi pronefrici şi elemente figurate ale sîngelui.

Ulterior, Kuusi și Takata au izolat din omogenatele de ficat și rinichi, două fracțiuni. Una conținea ARN și susțineau că ar fi factorul care induce formarea prozencefalului (arhencefalizant), deoarece distrugerea sa de către ribonuncleză înlătura efectul. Fracțiunea proteică din omogenatul de rinichi ar fi răspunzătoare de dezvoltarea mezencefalului, rombencefalului și măduvei spinării, întrucît, dacă este distrusă prin tripsină, pierde acest efect. Tot ei au demonstrat prezența în omogenatele de măduvă osoasă a proteinei, pe care au numit-o factorul E15, răspunzătoare de efectul mezodermizant și chiar endodermizant, mult folosit în experimentele cu inductori heterogeni. Tiedemann a izolat o proteină cu greutatea moleculară de 25 000 daltoni din notocord, cu efect mezodermizant și endodermizant, asemănător cu factorul E 15 din măduva osoasă. Cercetătorii chinezi au experimentat factorul endodermizant.

De menționat că în studiul inductorilor heterogeni, încă nu s-au obținut rezultate pozitive prin metodele biologice, care folosesc anticorpi.

În privința interpretării efectului factorilor, neuralizant și mezodermizant al acestor extrase, Toivonen susține că ei ar avea acțiune generală, în întreg corpul embrionar. Caracterul regional al inducției ar depinde de relația dintre cei doi factori sau acțiunile lor combinate.

Mangold și Tiedemann au emis ipoteza că în dezvoltarea timpurie a embrionului vertebratelor, acționează trei inductori calitativ diferiți: neuralizant, mezodermizant și regional.

Nieuwcoop (1958), printr-o ipoteză sintetică a datelor clasice, afirmă că în prima fază a embriogenezei ar exista o reacție inductorie generalizată, care induce diferențierea întregului ectoderm. După aceasta, în faza secundară, unda de activare și diferențiere prin acțiuni conjugate imprimă caracterul regional și așa mai departe.

Ipotezele de mai sus, în prezent, au mai mult valoare istorică. Aceasta, cu atît mai mult cu cît prin alte experimente s-au evidențiat și introdus în categoria inductorilor heterogeni cu acțiune de inducție nespecifică, numeroase alte *substanțe organice, coloranți,* ca albastrul de metilen și roșu neutru și chiar *substanțe toxice.*

Extractele tisulare și toți acești agenți declanșează inducție nespecifică în *condiții experimentale.* De aceea ei sînt considerați *inductori anormali.* Autorii, care încearcă să le atribuie un anumit rol, au emis părerea că inductorii nespecifici ar declanșa eliberarea în țesuturile induse a unor factori inductori sau evocatori proprii și că la baza inducției nespecifice stă *reacția specifică* a țesuturilor competente.

Migrarea celulară. Fenomenele de inducție, diferențiere și organizare celulară în embriogeneză, se însoțesc de importante procese de migrare celulară. Ea este caracteristică etapelor timpurii ale embriogenezei și în special gastrulației (vezi, pag. 161—162). Migrarea celulară se întîlnește însă, nu numai la începutul organizării morfogenetice a corpului embrionar, ci se desfășoară cu o anumită rată, în întreg procesul de organogeneză. Ea poate fi urmărită prin metode histochimice, prin marcare cu izotopi radioactivi și mai recent, prin metode imunochimice. Așa s-a reușit evidențierea migrării celulelor germinale primordiale, a celulelor crestelor neurale pînă la mari distanțe, a neuroblaștilor și glioblaștilor în țesutul nervos și numeroase alte tipuri de celule.

Lizozomii. În prezent, este tot mai mult acceptată părerea că *lizozomii* au un rol important în *diferențierea, organizarea celulară* și, în general, în numeroase *procese morfogenetice* din cursul embriogenezei și organogenezei. Acest rol derivă din încărcătura enzimatică și funcția lor de liză și digestie intracitoplasmatică, a celulelor distruse sau îmbătrînite. Se știe că lizozomii sînt prezenți în aproape toate celulele și au o densitate remarcabilă în sistemul macrofagic. Ei conțin enzime de tipul hidrolazelor ca: proteaze, nucleaze, fosfolipaze și fosfatază acidă, aceasta din urmă fiind și markerul lor histochimic.

Embriogeneza se caracterizează însă, nu numai prin formarea și specializarea progresivă de noi tipuri celulare și prin fenomene de creștere, ci și prin *distrugerea* surplusurilor tisulare, în cadrul remanierilor morfogenetice care sînt permanente. Rolul lizozomilor în aceste procese, poate fi ilustrat de numeroase exemple, dar ne oprim la două mai concludente.

Este cunoscut că în formarea și individualizarea *degetelor* mîinii, acestea se află mai întîi

în faza de degete conjuncte (unite) și ulterior urmează separarea lor. Dispariția *membranelor interdigitale* și *separarea degetelor* se produce prin *acțiunea proteolitică* a enzimelor lizozomale. Persistența membranelor interdigitale și prezența la naștere a degetelor unite, traduce lipsa rolului activ al lizozomilor în timpul dezvoltării embrionare normale.

Un alt exemplu îl constituie procesul de fuziune a *mugurilor feței*, în stabilirea formei acesteia, însoțită de separarea cavității bucale primitive, în cavitate nazală și bucală definitivă. Mugurii individuali ai feței sînt înveliți la exterior de ectoderm. În procesul de fuziune și edificarea feței, acest țesut de înveliș nu dispare de la sine, ci este distrus prin aceeași acțiune a enzimelor lizozomale. Deficiența acestor enzime stă la baza malformațiilor feței ca: buza de iepure, gura de lup, *coloboma facialis* etc. Procesele de coalescență în organogeneza tubului digestiv abdominal au probabil același substrat ca și persistența membranei anale și altele.

Unele abateri de la dezvoltarea normală pot fi determinate de acțiunea în exces a enzimelor lizozomale.

3.5.3. CREȘTEREA ÎN EMBRIOGENEZĂ

Creșterea în embriogeneză este un proces complex și indisolubil legat de diferențierea celulară. În țesuturile active, cum sînt cele embrionare, ea este deosebit de intensă și prezintă particularități în funcție de etapele dezvoltării embrionare, care, în final se reflectă în *homeostazia* celulară a organelor. Formarea din zigot, celula unică rezultată prin fecundație, a unui organism nou din sute de tipuri celulare, exprimate numeric în miliarde de celule constitutive, nu poate fi explicată decît prin procesele de diferențiere celulară și creștere. Ea se continuă mult timp după naștere, pînă în etapa maturității, cînd se definitivează creșterea globală și se stabilesc proporțiile organelor și tuturor părților componente ale corpului.

Creșterea prezintă particularități calitative și cantitative, de specie și individuale, fiind influențată de factorii intrinseci, în corelație cu factorii de mediu (peristază). În acest context dacă o raportăm numai la greutate și comparativ la om și maimuțele hominide, se constată că nou-născutul de gorilă cîntărește 1 800—1 900 g, cel de cimpazeu și urangutan 1 500 g, iar cel uman, 3 200 g. La adult, gorila are greutatea de 100 kg, cimpanzeul 50—75 kg, urangutanul 75 kg, iar omul între 65—80 kg. Greutatea creierului la nou-născutul de gorilă, cimpanzeu și urangutan, este de circa 130 g, iar la om circa 350—390 g. La adult, creierul de gorilă are 430 g, la cimpanzeu și urangutan 400 g, în timp ce la om cîntărește în medie 1 430 g. La toate acestea, inclusiv omul, perioada de gestație nu este mult diferită, fiind cuprinsă între 240 și 290 zile.

Creșterea în embriogeneză, precum și cea postnatală, sînt *programate* și *controlate genetic* și au la bază sinteza de proteine. Informația înscrisă în molecula de ADN este transcrisă în sinteza de ARNm, care este precis reglată și stadializată în timp și spațiu. O serie de factori *influențează* procesul de creștere.

Substratul creșterii în dezvoltarea embrionară îl constituie trei categorii de fenomene: 1) proliferarea celulară; 2) creșterea volumului și masei celulelor, țesuturilor și organelor și 3) depunerea de substanțe intercelulare.

Proliferarea celulelor somatice se realizează prin mitoză, iar a celulelor germinale prin meioză. Mitoza este o secvență de 60 minute a ciclului celular, a cărui durată este de 10—20 ore. Variabilitatea ciclului celular este dependentă de tipul de celule, durata sa fiind constantă la celulele cu același tip de determinare. În culturi de celule s-a stabilit că ciclul celular constă din patru perioade: G_1 = perioada de la sfîrșitul mitozei, la începutul sintezei de ADN; S = perioada sintezei de ADN; G_2 = perioada ce se întinde între sfîrșitul sintezei de ADN și începutul mitozei și M = mitoza. Perioadele G au caracteristic faptul că se însoțesc de creșterea mărimii celulelor. Creșterea prin formarea de celule noi se numește și *creștere apozițională*. În embriogeneză există însă o excepție de la această regulă în sensul că în prima etapă după fecundație, cea a segmentării, blastomerele deși cresc numeric, nu-și măresc volumul. Din contră, pînă în etapa de blastocist ele devin mai mici. Explicația este dată de prezența zonei pellucida. Celulele în această etapă sînt nedeterminate

și pluripotente. Ele conțin ARNm moștenit de la zigot, dar sinteza de proteine, diferențierea și creșterea ca mărime începe în stadiul de blastocist și de gastrulație. Ciclul celular și rata mitozelor, diferite de la un țesut la altul, sînt influențate de o serie de factori (vide infra). Creșterea multiplicativă și diferențiată poate fi exemplificată prin histogeneza fiecărui țesut și organ în parte. Ulterior însă, există țesuturi în care celulele își păstrează proprietatea de multiplicare tot timpul vieții, ca: țesuturile organelor hemato- și limfopoietice, mucoasa intestinală, epidermul etc, ele fiind *țesuturi active*. În altele, celulele se divid cu rată scăzută, fiind *țesuturi liniștite*, cum este cel hepatic sau celulele glandelor endocrine. A treia categorie, de celule care nu se mai înmulțesc tot timpul vieții, o formează neuronii, care rămîn în stadiul G_1 al ciclului celular, fapt pentru care au mai fost numiți și *celule postmitotice*.

Mecanismele proliferării populațiilor celulare au fost amplu studiate și în mare parte descifrate prin culturile de celule. S-au stabilit astfel, fazele de creștere redusă sau faza de lag, faza de creștere exponențială și cea de moarte celulară.

Proliferarea anormală a celulelor este o caracteristică a tumorilor benigne și maligne. În embriogeneză, ea este ilustrată de teratoame și embrioame.

Creșterea volumului și *masei* celulelor și țesuturilor este o altă modalitate de creștere în dezvoltarea embrionară, dar cu pondere mai redusă decît proliferarea. Ea se desfășoară în perioadele G_1 și G_2 ale ciclului celular. De regulă, creșterea numerică a celulelor în foițele embrionare și țesuturile derivate din ele, se însoțește de creșterea dimensiunilor celulare. Mărimea celulelor nou formate sporește pînă cînd ajung la mărimea celulei din care au luat naștere. Aceasta este o caracteristică a celulelor animale. Mărimea celulelor este independentă de dimensiunile corpului deoarece la indivizi de talie diferită dimensiunile celulelor sînt egale în diversele tipuri de țesuturi, ale căror celule au dimensiuni specifice. Între mărimea nucleului și citoplasmei, se știe că există un anumit raport. Cînd echilibrul dintre ele se schimbă, se declanșează mitoza. În țesuturile active, citoplasma crește pînă la punctul peste care genele structurale nu mai pot asigura sinteza proteinelor celulare, în schimbarea permanentă, condiționată de funcțiile celulare. Creșterea volumului celular este elocvent ilustrată în histogeneza țesutului nervos, în diferențierea celulelor piramidale, celulelor Purkinje sau a neuronilor multipolari din coarnele anterioare ale măduvei spinării. Alte exemple sînt reprezentate de creșterea fibrelor musculare striate, creșterea ovocitelor etc. S-a arătat că blastomerele cresc numeric, dar scad în dimensiuni, în timpul segmentării. Un asemenea proces se întîlnește obișnuit în tot timpul vieții în diferențierea limfocitelor, în special a limfocitelor T în timus. De menționat că inhibiția cu lichide sau substanțe nutritive ingerate, nu constituie un proces de creștere celulară.

Depunerea de *substanțe intercelulare* sau *creșterea interstițială* este caracteristică celor mai multe țesuturi și organe de origine mezodermală. Începînd cu formarea substanței intercelulare a mezenchimului, ea este ilustrată în procesele de condrogeneză, osteogeneză, dezvoltarea tendoanelor, ligamentelor și altor formațiuni ale aparatului locomotor.

Reglarea creșterii în embriogeneză diferă de cea postnatală, deoarece țesuturile și organele embrionare sînt imature structural și funcțional.

Creșterea și diferențierea celulară s-a arătat că sînt *programate* și *reglate genetic*, dar sînt mai puțin cunoscuți factorii care influențează creșterea embrionară.

Recent, în reglarea ratei mitozelor celulare, un anumit rol a fost atribuit chalonelor tisulare. Se consideră că au acțiune de corepresori, intervenind în represia genelor care inițiază mitozele, în perioada G_1 a ciclului celular. Ele ar avea specificitate tisulară, dar nu și de specie. Structura lor chimică nu este bine cunoscută și au fost obținute din extrasele tisulare. Inițial s-a spus că acționează în ficat și organele cu rată scăzută de proliferare. Experimental, s-a constatat că rezecțiile de ficat sînt urmate în timp scurt de restabilirea populației hepatocitare. S-a emis astfel ipoteza că în condiții normale sînt trimise în sînge anumite concentrații de chalone hepatice, care, prin represie, restrîng diviziunea hepatocitelor. Rezecția de țesut hepatic scade concentrația lor, fapt care declanșează mitozele (Verly și colab.). Ulterior, s-a spus că și granulocitele mature

produc chalone care inhibă diferențierea celulelor imature din aceeași populație celulară. Mult studiate au fost chalonele epidermice, descoperite de Bullouhg și Lawrence (1960). S-a constatat că prin combinația cu proteine de inițiere a mitozelor celulare bazale ale epidermului, chalonele epidermice în concentrații suficiente inhibă mitozele în stadiul G_1 al ciclului celular. Ele sînt probabil de natură proteică și acțiunea de inhibare a mitozelor depinde de concentrația lor din țesuturi. Totodată, s-a atribuit chalonelor rol indirect, prin scăderea concentrației, în procesele de regenerare tisulară. Unii cercetători susțin prezența în țesuturi și a *antichalonelor*.

O contribuție importantă la cunoașterea mecanismelor de creștere și diferențiere celulară a constituit-o descoperirea *factorului de creștere* de către Rita Levi-Montalcini și Stanley Cohen. Factorul de creștere este o proteină cu greutatea moleculară de 44 000, termolabilă, instabil la pH acid și rezistent la pH alcalin. Este distrus de enzimele proteolitice și are proprietăți antigenice. Injectat la șoarece cu adjuvant Freud, induce formarea de anticorpi specifici (S. Cohen). Serul astfel obținut, injectat la nou-născuți de mamifere, produce atrofia ganglionilor simpatici. De altfel, cercetările inițiale (1960—1970) l-au prezentat ca factor nervos de creștere (NGF = *nerve growth factor*). Astăzi se consideră că este prezent și în alte țesuturi, precum și în sînge, fiind echivalent cu un nou hormon. În salivă, o asemenea substanță stimulează vindecarea rănilor. Factorul de creștere, injectat la puii de șoarece, accelerează cu circa 7 zile creșterea și diferențierea unor organe, cum ar fi: creșterea dinților, deschiderea ochilor etc. Prin acțiunea sa ar interveni în sinteza de ARNm, asemănîndu-se astfel cu *inductorii specifici*. În prezent, este mult folosit în cercetarea experimentală asupra proliferării celulelor neoplazice.

Alături de factorii analizați mai sus, procesele de creștere sînt influențate de *factorii generali*, cum sînt: *hormonii*, STH, estrogeni, insulina, factorii de *nutriție*, *vitaminele*, *solicitările funcționale* și chiar factorii *fizici:* mecanici, termici etc. Mecanismele intime ale unora dintre aceștia sînt însă mai puțin cunoscute.

3.6. NOȚIUNI DE TERATOLOGIE GENERALĂ

3.6.1. MALFORMAȚIILE CONGENITALE ȘI CAUZELE LOR

Malformațiile congenitale sînt abateri de la dezvoltarea embrionară normală sau normogeneză, caracterizate prin alterarea morfologiei și funcției unui organ, sistem de organe sau a corpului în întregime, întîlnite la naștere sau după naștere. Cu studiul lor se ocupă **teratologia** generală și specială care s-a diferențiat ca ramură a **anatomiei dezvoltării.**

Conținutul teratologiei s-a lărgit treptat și a evoluat paralel cu achizițiile dobîndite în cunoașterea *dezvoltării embrionare.* În prezent, teratologia a devenit unul din cele mai interesante și importante domenii de cercetare ale medicinei teoretice și practice, în care sînt angrenate mai multe specialități de graniță. Creșterea frecvenței malformațiilor congenitale în epoca civilizației actuale și progresele realizate în biologia moleculară și genetică, au determinat extinderea cercetării **factorilor teratogeni** și a mecanismelor lor de acțiune sau **teratogenezei.** În determinismul malformațiilor congenitale, factorii teratogeni, *genetici* și *de mediu* (peristatici), pot acționa independent, dar în cea mai mare măsură exercită acțiuni conjugate. Succesele obținute în cunoașterea factorilor teratogeni și teratogenezei, — în prezent sînt identificate numai din grupa substanțelor chimice cu acțiune teratogenă, peste 400 de substanțe — au un dublu efect. Întîi, faptul că fundamentează științific **profilaxia** malformațiilor congenitale. În al doilea rînd, ele deschid, în viitor, o frumoasă perspectivă de **terapie genică** a multora din malformațiile congenitale. Prin mijloacele oferite de ingineria genetică, probabil, în malformațiile cu determinare genică sau aberații cromozomiale, se va ajunge la *tratamentul genomului.* Genele patologice din molecula ADN, se vor înlocui cu gene normale.

Malformațiile congenitale au caracter universal. Ele se întîlnsc la toate organismele pluricelulare atît în lumea animală, cît și în cea vegetală, asupra cărora acționează factorii teratogeni. Prin observație și analiză simplă, ele sînt amintite, încă de Aristotel în *„De generaione animalium"*.

La om, multă vreme, malformațiile congenitale au fost considerate drept minuni ale naturii sau greșeli ale femeii în cursul gestației. De exemplu, în a doua decadă a secolului al XVII-lea, genovezul Lazarus Clloredo, un toracopag parazit, care a trăit mai mulți ani (citat de E. Schwalbe), a fost purtat prin Europa spre a fi văzută o asemenea minune (fig. 167). Prima carte despre malformațiile congenitale la om a scris-o Licetus, în 1616, pe baze pur morfologice. Tot în secolul al XVII-lea, odată cu dezvoltarea embriologiei F. K. Wolff, așează teratologia pe bazele moderne ale dezvoltării embrionare, iar Réaumur efectuează primele experiențe, privind influența unor factori fizici în teratogeneză. K. E. von Baer, în secolul al XVIII-lea, exprimă punctul de vedere embriologic asupra malformațiilor congenitale, în timp ce în secolul următor Darwin și Gegenbauer definesc teratologia ca ramură a morfologiei și o leagă de anatomia comparată și antropologie. La începutul secolului nostru teratologia realizează strînse relații cu embriologia experimentală. Dareste efectuează primele experiențe de teratogeneză la păsări. De asemenea, în prima decadă a secolului nostru, E. Schwalbe, elaborează una din cele

mai documentate puneri la punct a malformațiilor congenitale pînă la acea vreme, cu noțiuni de teratologie generală și specială, în „Morphologie der Missbildungen" (1905), editată în cîteva volume. În zilele noastre teratologia s-a corelat atît de strîns cu genetica și biologia molecu-

Fig. 167. — Lazarus Colloredo, toracopag parazit din sec. al XVII-lea (din E. Schwalbe și Schumacher).

lară încît în cadrul ei o arie largă este ocupată de *genetica teratologică*. Concomitent, în clinică s-a individualizat o nouă specialitate, ce se ocupă cu *patologia indusă prenatal*. Din cele peste 1 000 boli cu un asemenea caracter, cunoscute în prezent, multe dintre ele se manifestă prin malformații congenitale, în înțelesul clasic al cuvîntului.

În mod curent este folosită în acest cadru și noțiunea de **anomalie congenitală,** al cărei conținut se cere precizat.

Anomalia congenitală reprezintă o abatere de la dezvoltarea embrionară normală, care nu afectează semnificativ funcția unui organ. Ea se referă, de regulă, la defecte de un grad mai redus decît malformația. De exemplu, microcefalia și agenezia renală sînt malformații, în timp ce un defect mic de sept interatrial poate fi considerat o anomalie congenitală; deși constituie o abatere de la forma și structura normală a septului interatrial, el nu alterează funcția inimii. În corpul uman se întîlnesc, cu anumită frecvență, anomalii congenitale musculare, vasculare, nervoase, de traiect al unor formațiuni anatomice și altele. Anomaliile pot fi anatomice, funcționale etc. Mutațiile genice sînt considerate și ele anomalii produse în molecula de ADN, cu urmări în dezvoltare sau indiferente.

Variantele anatomice și biologice sînt abateri de la „normă", care țin de variabilitatea din cadrul speciei. O graniță exactă între anomalii și malformații nu există. Din contră, unii autori susțin că malformațiile sînt o subgrupă a anomaliilor congenitale. Totuși, o gradație: variantă-anomalie-malformație congenitală, pare plauzibilă, ele fiind determinate, probabil, de acțiunea agenților nocivi în etape diferite ale diferențierii și creșterii embrionare. Este necesar de menționat totodată că cele mai complexe și grave malformații congenitale sînt **monștrii,** majoritatea lor fiind neviabili la naștere (vezi, pag. 282). Ei prezintă conformații și structuri vicioase mult diferite de cele întîlnite obișnuit în cadrul speciei umane.

Frecvența malformațiilor. La naștere, frecvența medie a malformațiilor este de 2—3% din totalitatea nașterilor. Aceste valori diferă însă după țări și gradul lor de dezvoltare, regiuni geografice, rasă etc. În cadrul aceleiași țări sau regiuni sînt variabile procentele diverselor tipuri de malformații. Între statistici există diferența după cum sînt realizate la maternități, serviciile de înregistrare a nașterilor sau în unitățile de pediatrie. Întrucît unele tipuri de malformații se manifestă la cîțiva ani de la naștere, cum ar fi cele însoțite de surditate, întîrzieri mintale, nanisme, acondroplazie etc., cifrele cele mai crescute ajung pînă la 7,5—8% și sînt date de serviciile de pediatrie.

În prezent, în cadrul Organizației Mondiale a Sănătății, se conturează tendința depistării lor precoce pe plan internațional și crearea unor Bănci de date și supravegherea malformaților congenitale.

3.6.1.1. Clasificarea malformațiilor congenitale

O clasificare cuprinzătoare a malformațiilor nu s-a putut realiza din cauza variabilității lor mari, deși au existat multe încercări în acest sens. Unele dintre ele interesează forma și structura, altele creșterea, numărul, poziția organelor, întinderea, gradul de complexitate etc. De aceea, prezentarea lor pe aparate și sisteme în cadrul *teratologiei speciale*, odată cu organogeneza, este modul cel mai frecvent folosit. Pe acesta îl vom adopta și noi în capitolele următoare de anatomia omului.

În *teratologia generală*, una din clasificări, pe care o considerăm adecvată, ține seama îndeosebi de mecanismul general de producere al marformațiilor, raportate la dezvoltarea embrionară normală. În acest sens, în concordanță cu *Nomina Embryologica*, se pot distinge următoarele tipuri de malformații.

1. **Malformații prin absență sau lipsă se dezvoltare.** Acestea pot interesa: organe, țesuturi sau celule.

a) Lipsa de dezvoltare a unui *organ* se numește *agenezie (agenesia)*. Există astfel, agenezia renală, absența membrelor *(amelia)*, absența degetelor *(adactylia)*, absența capului *(acephalia)*, absența craniului *(acrania)*, absența encefalului *(anencephalia)*, absența limbii *(aglossia)*, absența mandibulei *(agnathia)*, absența ochiului *(anophthalmia)*, absența urechii *(anotia)*, absența cordului *(acardia)*, absența testicululuí *(anorchismus)*, absența ovarului *(anovaria)* și alte *agenezii viscerale*. De menționat că agenezia poate fi *totală* sau *parțială (Agenesis organi și agenesis partis)*.

b) Lipsa de dezvoltare a unui *țesut* sau *agenezia tisulară* se poate întîlni în diverse organe. Un exemplu tipic îl constituie absența plexului ganglionar în *megacolon (Megacolon aganglionicum)*, lipsa de dezvoltare a țesutului tiroidian și altele.

c) La nivel celular, *lipsa totală* a pigmentului în celulele pielii, părului și irisului, o constituie cazurile de albinism *(Albinimus)*, care poate fi și *parțial*.

În această categorie, alături de deficiența metabolismului melaninei în albinism, sfera deficiențelor celulare metabolice se poate extinde incluzînd numeroase boli *ereditare genetice* sau *cromozomiale*. Ele constau în blocarea unor căi metabolice și pot interesa aminoacizii, proteinele, hidrații de carbon, lipidele, sistemele enzimatice, factorii de coagulare, hemoglobina, deficiențele imunologice și altele. În acest fel se vine în întîmpinarea concepțiilor moderne ale *patologiei moleculare congenitale*.

2. **Dezvoltarea incompletă sau oprirea în dezvoltare.** Ea poate interesa organismul în totalitate sau poate fi localizată la nivelul organelor și țesuturilor.

a) Organismul în totalitate se dezvoltă incomplet în *nanismele hormonale (Nanismus hormonalis)*, cum sînt *nanismul hipofizar (Nanus pituitarius)* și *nanismul tiroidian (Nanus cretinicus)*.

b) La nivelul organelor și părților corpului se manifestă sub formă de: *hipoplazii (Hypoplasia)*, cum ar fi uterul infantil *(Uterus infantilis)*; microcefalia *(Microcephalia)*; microencephalia; microphtalmia; microglossia micrognathia; degete mici *(Microdactylia)*; gură mică *(Microstomia)*; membre mici *(Micromelia)*; micromastia; hemicefalia; hemicardia; hemivertebra etc.

— *atreziile viscerale (Atresia)*;

— *defectele de ocluzie* sau *fuzionare (Defectus occlusionis)*: spina bifida; fisura palatină; fisuri prin lipsă de fuziune a mugurilor feței, ca buza de iepure, *coloboma facialis; rachischisis;* lipsa de obliterare a canalului arterial; uterul dublu *(Uterus duplex)*, prin lipsa de fuziune a ducturilor paramezonefrice (Müller); lipsa de coalescență a mezenteriilor *(Mesenterium inconjunctum); persistența unor aperturi (Apertura persistens)*, cum ar fi fistula de uracă *(Fistula urachalis)*, fistulele cervicale, fistula pilonidală, rectouretrală, rectovaginală, rectovezicală, traheoesofagiană, ombilicală, vezicovaginală și vezicouterină; extrofia vezicii urinare *(Vesica urinaria eversa)*;

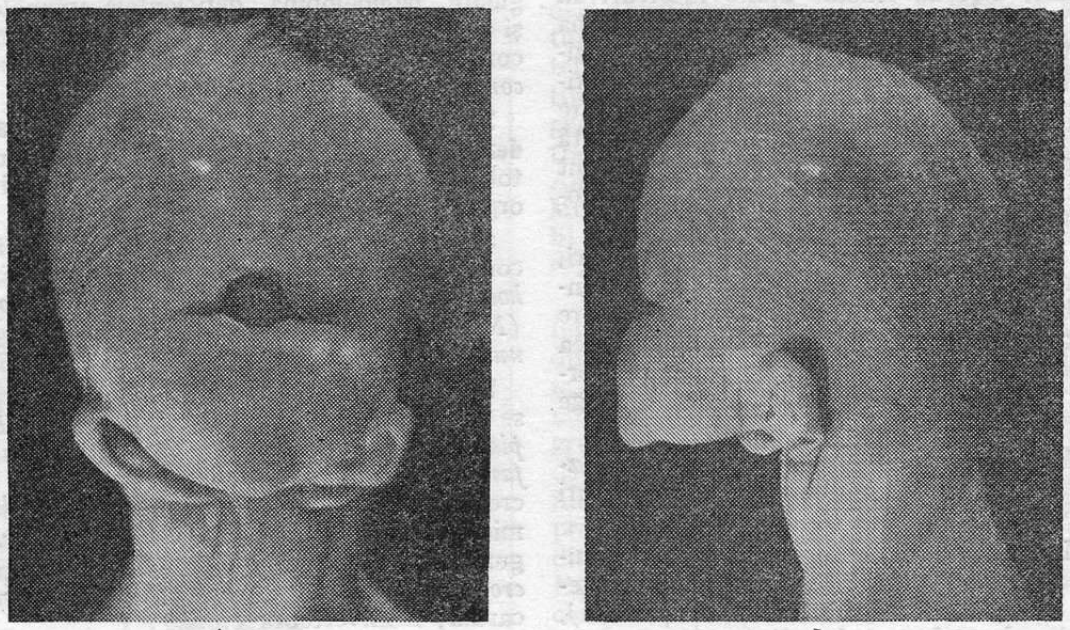
— *defecte de canalizare (Defectus analisationis)* a unor organe, ca: ductul lacrimal solid *(Ductus lacrimalis solidus)*; lipsa de canalizare a căilor biliare etc.;

— *defecte de separare (Defectus separationis)*, ca ciclopia *(Cyclopia)* (fig. 168);

— *defecte de septare (Defectus septationis)*, a unor *organe cavitare*, cum ar fi cordul sau a *coelomului (Defectus septationis intracoelomicus)*.

c) *Deficiențele tisulare* pot fi exemplificate prin lipsa de creștere la nivelul cartilajelor

— *creșterile numerice* includ *multiplicarea (Multiplicatio)* unor organe, cum sînt: polimelia sau membre supranumerare; polidactilia; polimastia; bi- și tricefalia etc.; organe accesorii *(Organa accessoria)*, ca: pancreas accesorii, tiroide accesorii, spline accesorii etc.,



A B

Fig. 168. — Ciclopie și agnatism (muzeul Institutului V. Babeș).

metafizare în *acondroplazie (Achondroplasia)* *osteogeneza imperfectă (Osteogenesis imperfecta)* etc.

3. **Exagerarea dezvoltării** sau **creșterea în exces** poate să intereseze organismul în întregime sau numai organe și părți ale corpului. În această categorie sînt incluse *sarcinile gemelare* și *multiple (Polyembryonia)*.

a) Creșterea în exces a întregului organism se întîlnește în gigantisme *(Gigantismus)*.

b) La nivelul *organelor* și *părților corpului*, creșterea în exces se manifestă prin:

— *hiperplazii* viscerale *(Hyperplasia)*, *totale*, ca: macrocephalia; macroencephalia; macroglossia; macrostomia, macromelia; macrodactilia; megacolon; megaureter etc., un exemplu de hiperplazie *parțială* este hiperplazia sfincterului piloric (stenoza congenitală a pilorului);

— *hipertrofiile* viscerale care pot fi simetrice și asimetrice.

superlobația (Superlobatio) ca lobul accesor hepatic *(Lobus hepaticus accessorius)*;

— *duplicațiile viscerale (Duplicatio)*, *totale*, ca ureterul dublu *(Ureter duplex)*, vezica biliară dublă, uretra dublă etc. sau *parțiale:* ureterul bifurcat *(Ureter bifurcatus)* și altele;

— *fuzionarea unor organe*, ca: rinichiul în potcoavă, rinichiul sigmoid, gemenii conjuncți etc.

4. **Malformații prin lipsa de atrofiere** sau **persistența unor forme embrionare** și **fetale** *(Formae fetales)*, ca: persistența membranei anale *(Anus imperforatus)*; imperforația duodenului *(Duodenum imperforatum)*; sindactilia *(Syndactylia)*; vena cavă dublă *(Vena cava duplex)*; rinichiul lobat *(Ren lobatus)* etc.

5. **Ectopiile viscerale** *(Ectopia)* prin: *lipsa de coborîre* a unor organe, ca ectopia testiculară *(Criptorchismus)*; *lipsa de ascensiune*

ectopia renală; *ectopii viscerale prin inversiune*, cum este dextrocardia; *inversiunea parțială* aorticopulmonară și alte malpoziții vasculare ale cordului; *inversiunea totală* toraco-abdominală; *situs inversus* total sau parțial; *vicii de origine*, ca dinții palatini *(Dens palatinus)*; vicii de poziție prin *hernii congenitale*; meningocelul, hernii inghinale și ombilicale congenitale; ectopie prin *translocație*, ca în lipsa de rotație a intestinului *(Intestinum nonrotatum)*.

6. **Diferențierile atipice ale unor țesuturi,** ca în *tumorile congenitale* (teratoame, embrioame) și *heteroplazii* (cartilaj renal — *Cartilago renalis* sau osteogeneză ectopică, ce constă în formarea de țesut osos în uroteliul pelvisului renal și vezicii urinare, în tendoane sau mușchi).

7. **Hermafroditismul fals** *(Pseudohermafroditismus)* și **adevărat** *(verus)*.

8. **Atavismul** *(Atavismus)* este o malformație caracterizată prin apariția la om a unor formațiuni caracteristice altor vertebrate cum sînt: persistența *mugurelui codal* (rudiment de coadă); existența *mușchiului ridicător al claviculei*, prezent la primatele patrupede; prezența, la nivelul pulmonului, a *lobului venei azigos* sau prezența *pilozității* abundente pe întreaga suprafață a tegumentului, precum la maimuțele antropoide.

Categoriile de malformații prezentate mai sus fac parte din grupa mai mare a *malformațiilor simple*. În funcție de intensitatea și raza de acțiune a agenților teratogeni, ele pot fi asociate și complexe. *Malformațiile majore*, de tipul gemenilor conjuncti și monștrilor au fost prezentate la capitolul privind sarcina gemelară și multiplă (vezi pag. 282—284).

Clasic, s-a încercat stabilirea unor *legi teratologice*, mai generale, dintre care redăm succint cîteva. *Legea balansului organic* (Geoffroy I. St. Hilaire) susține că dezvoltarea exagerată a unor organe, se însoțește de lipsa de dezvoltare a altor organe și invers. *Legea dezvoltării tardive* afirmă că organele care se dezvoltă în ritm lent (exemplu, organele genitourinare) prezintă cea mai mare variabilitate și un număr crescut de anomalii și malformații. *Legea dezvoltării centripete* (Serres), susține la rîndul său că într-un sistem de organe, organele centrale prezintă mai multe malformații decît cele periferice. De exemplu, malformațiile cardiace sînt mai frecvente decît ale vaselor periferice. La fel, sînt mai frecvente malformațiile sistemului nervos central decît ale nervilor periferici.

3.6.1.2. Teratogeneza
(Teratogenesis)

Geneza malformațiilor congenitale simple și majore nu este deplin clarificată, deși în ultimul timp multe malformații au fost reproduse experimental la animale de laborator.

În capitolul precedent s-a arătat că în condiții normale diferențierea celulară, organizarea și creșterea embrionară sînt programate genetic și secvențializate în timp și spațiu. Ele sînt condiționate de *factori de inducție, de organizatori* și *interacțiunile tisulare*. La baza acestor procese stă *sinteza de proteine specifice*, din care decurge dezvoltarea armonioasă a țesuturilor și organelor. Se consideră în mod logic că în geneza malformațiilor, acțiunea agenților teratogeni perturbă și dezorganizează aceste procese, în grade diferite, prin modificarea în ultimă instanță a *inducției* și *represiei activității genelor*. În malformațiile determinate de *factorii ereditari*, alterarea este înscrisă în codul genetic al unuia din părinți și se transmite după legile eredității.

Cercetările de teratologie experimentală inițiate încă la începutul secolului și altele recente au arătat că țesuturile, organele și sistemele de organe străbat în dezvoltarea lor **faze critice** sau *sensibile* la acțiunea agenților nocivi, numite și **perioade teratogenetice,** care sînt proprii fiecărui țesut și organ (fig. 169). Ele aparțin *etapelor timpurii* ale embriogenezei și se caracterizează prin: procese intense de diferențiere, proliferare celulară cu rată crescută a mitozelor, fenomene intense de inducție și orgnizare celulară. În aceste etape se individualizează *cîmpurile morfogenetice* și *primordiile organelor*, dominate de *migrări celulare active* și *activități metabolice distincte*.

Alterarea genetică a inductorilor și organizatorilor embrionari (primari, secundari, terțiari), cu acțiune regională, alteori generală, precum și prezența agenților teratogeni din

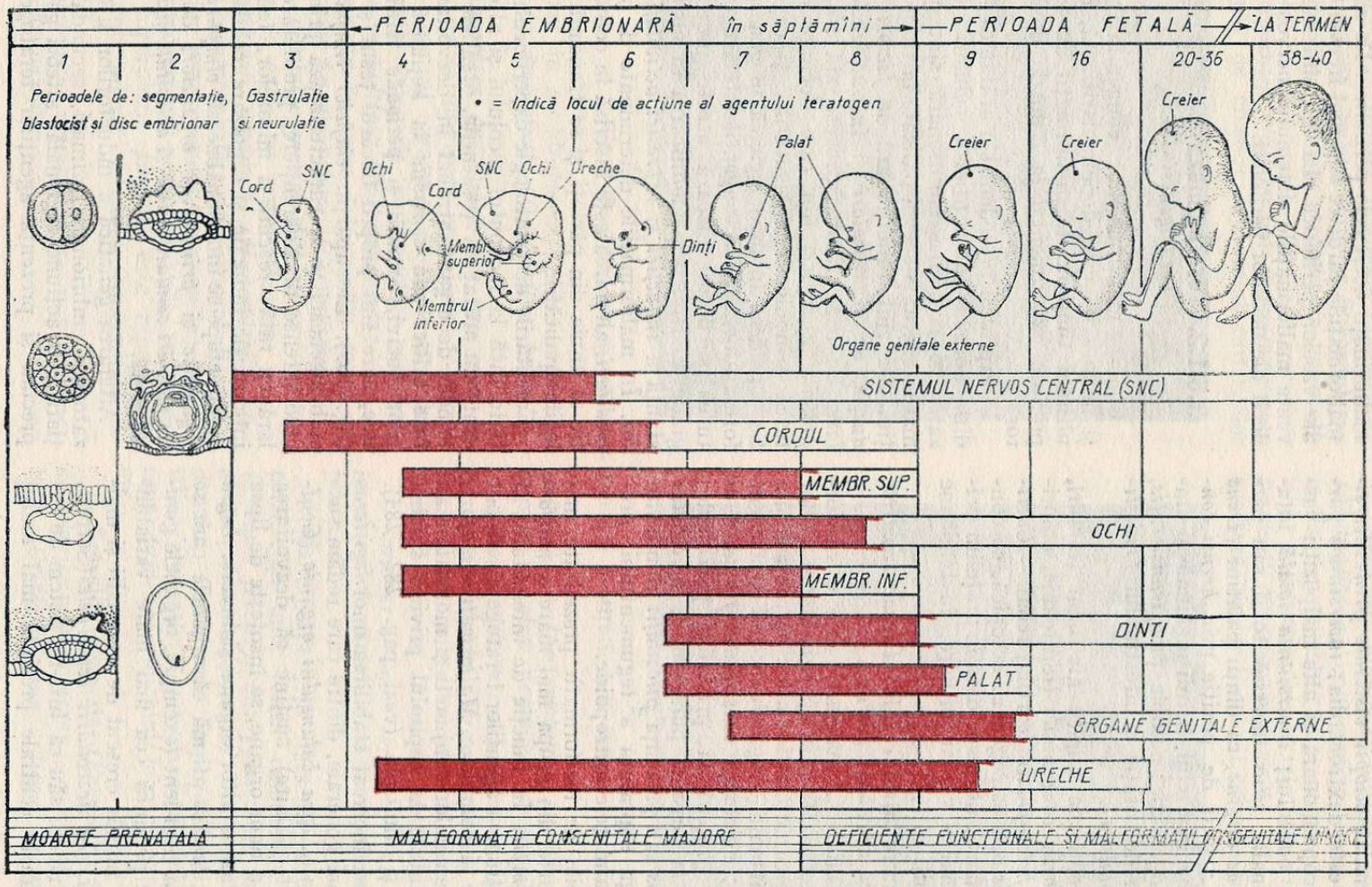


Fig. 169. — Prezentarea schematică a perioadelor critice în dezvoltarea intrauterină la om. În roșu perioadele pronunțat receptive la agenții teratogeni; în alb perioadele mai puțin receptive (după K.L. Moore, 1983).

mediu, care interferează aceste procese, tulbură dezvoltarea normală și declanșează, mecanismele de producere a malformațiilor, în funcție de programarea fiecărui țesut și organ în parte. Malformațiile de la nivelul capului, de exemplu, se produc în perioada de acțiune a inductorilor și organizatorilor regionali, interferați de stimulii teratogeni. Tot în această regiune, lipsa enzimelor proteolitice lizozomale sau defecte de migrare ale celulelor crestelor neurale encefalice în mugurii feței (neurocristopatii) împiedică fuziunea acestor muguri și determină fisuri ca buza de iepure, palatoschizis etc., prin lipsa de resorbție a ectodermului de înveliș.

În prezent este bine stabilit că perioada sau faza critică a unui țesut sau a primordiului unui organ are rol mai important în tipul de malformație indus, decît specificitatea agenților teratogeni. Acest fapt, constatat experimental este valabil și pentru om. Agenții teratogeni care acționează în aceeași perioadă critică produc aceleași efecte, deoarece în majoritatea cazurilor, nu stimulul anormal este specific, ci *reacția țesutului* și *gradul său de determinare*. Numai în puține cazuri s-a demonstrat o *acțiune specifică* a agenților teratogeni. După cum se va arăta, perioadele teratogenice prezintă și *particularități de specie*. La animalele de laborator pe care se cercetează mecanismele teratogenezei, recent s-au stabilit cu exactitate *momentele critice* de acțiune a unor factori teratogeni exogeni, unele fiind bine cunoscute și la om. La șoarece, de exemplu, s-a stabilit experimental că perioada critică pentru malformațiile de la nivelul capului, induse prin iradierea gestantelor cu raze X, corespunde zilelor 8—13 de la fecundație. Varkany a arătat că lipsa vitaminei A din dieta gestantelor de șobolani produce malformații ale extremităților, ale ochilor și sistemului uro-genital prin tulburări metabolice, avînd fază critică zilele 13—14 de la fecundație. Tot la șobolan, lipsa din dietă a vitaminei B_2 (riboflavina) are ca moment critic ziua a 14-a de gestație. Numeroase alte exemple de faze critice au fost stabilite pentru medicamente și alți factori teratogeni. Datorită duratei perioadei de gestație și dezvoltării embrionare, nu mult diferite, la maimuță s-a constatat că succesiunea perioadelor teratogenice este corespunzătoare, în mare parte celei de la om, fapt pentru care sînt în prezent mult folosite în cercetarea mecanismelor teratogenezei și a factorilor teratogeni.

În acest context, este necesară precizarea că momentul critic sau determinarea unei malformații nu se suprapune exact apariției morfologice a acesteia. Acțiunea teratogenă sau momentul critic precede manifestarea ei morfologică. Manifestarea morfologică a malformației arată cel mult terminarea perioadei teratogenice. De la această regulă fac excepție malformațiile de cauze *mecanice*, cum sînt amputațiile membrelor prin circulare de cordon ombilical și altele de acest fel.

La om, accidentul cu thalidomida (Contergan) din anii 1958—1962, administrată gravidelor pentru combaterea tulburărilor din primele săptămîni de sarcină, a determinat o adevărată epidemie de malformații ale membrelor și altor organe și a permis ulterior stabilirea perioadelor teratogenice și momentelor critice în producerea lor. Astfel, lipsa urechii externe sau anotia are moment critic la om ziua a 21-a de la fecundație. Normal, se știe că mugurele urechii externe apare în săptămîna a 6-a, deci cu 3 săptămîni mai tîrziu decît momentul de determinare teratogenică. Agenezia policelui are moment critic ziua a 23-a. Amelia sau lipsa membrelor superioare are drept fază critică zilele 34—36. Focomelia membrelor superioare, cu mîinile lipite în regiunea umărului și lipsa brațelor și antebrațelor, în ziua a 30-a. Focomelia membrelor inferioare, cu lipsa coapselor și gambelor și picioarelor concrescute în regiunea șoldului, zilele 30—33.

Dacă se raportează fazele critice la dezvoltarea membrelor se ajunge la o anumită concluzie. Se știe că la om, creasta membrelor apare în ziua a 26-a, la embrionul de 3—4 mm; mugurii membrelor apar în zilele 27—28 (5,5 mm); placa mîinii, în ziua a 29-a (6,5 mm) și individualizarea degetelor are loc în zilele 34—36 (11,5 mm). Ca urmare, se conchide că după ziua a 36-a, nu mai pot fi induse malformații ale membrelor.

Malformațiile induse de thalidomidă la nivelul altor organe, prezintă următoarele faze critice: inima și vasele sanguine, zilele 22—31; tubul digestiv, zilele 26—32; căile bi-

liare, zilele 28—30; rectul zilele 35—37; organele respiratorii, zilele 27—29 și rinichiul, zilele 27—30.

În general, s-a reușit să se precizeze fazele critice la om. Acțiunea factorilor teratogeni în primele 15 zile, pe țesuturile nedeterminate pînă la formarea foițelor embrionare produce, de cele mai multe ori, moartea blastocistului în uter. Tot în această perioadă acționează factorii determinanți ai sarcinii gemelare, monozigote. Majoritatea fazelor teratogenice, specifice derivatelor foițelor embrionare sau primordiilor organelor, sînt cuprinse între ziua a 15-a și a 60-a, cînd se termină perioada embrionară a dezvoltării intrauterine și începe perioada fetală. După ziua a 60-a rămîn totuși receptive (sensibile) cortexul cerebral ochiul, organele genito-urinare, deoarece diferențierea lor este mai lentă și tardivă, întinzîndu-se în perioada dezvoltării fetale. În figura 169 este redat calendarul unora din malformațiile congenitale umane, raportat la fazele dezvoltării intrauterine.

Dintre *mecanismele* prin care factorii teratogeni pot afecta celulele embrionare, enumerăm cîteva. Unele acționează prin blocarea reacțiilor enzimatice. Agenții chimici ambientali pot produce în celule reacții care tulbură căile metabolice normale, împiedică mitozele, alterează anumiți radicali din molecula de ADN, întîrzie sau accelerează creșterea și dezvoltarea, dezorganizează celulele sau produc moartea celulară. Prin interferența cu fenomenele de inducție și organizare celulară, care în mod obișnuit acționează simetric și convergent, factorii teratogeni produc vicii de conformație și poziție ale organelor. Toate aceste mecanisme se reflectă în tipurile de dezvoltare anormală, prezentate în paragrafele de clasificarea malformațiilor congenitale.

De menționat că aceste mecanisme au la bază determinări genetice, dar sînt și efecte ale multor agenți exogeni, care, acționînd direct asupra moleculei de ADN, induc anomalii și malformații, prin *mutații* genice și cromozomiale. Mutațiile modifică, în final, sinteza de proteine structurale, reglatoare sau funcționale (enzimatice). De exemplu, cercetări experimentale au arătat că razele ultraviolete, gama și razele X, produc mutații în molecula dublu-helicoidală de ADN, fie prin realizarea de legături puternice între bazele pirimidinice (razele ultraviolete), fie prin ruperea punților slabe de H dintre bazele azotate (razele X și gama). Mutații sînt produse și de numeroși agenți teratogeni reprezentați de substanțele chimice. În funcție de tipul de mutație, acestea modifică sinteza de proteine prin înlocuirea unuia sau mai multor aminoacizi din molecula de proteine, alterează mitozele, afectează sistemul de histocompatibilitate HLA, ori au efecte letale asupra celulelor.

În consecință, modificarea sintezei de proteine prin mutații determină:

— *bolile moleculare congenitale*, care interesează metabolismele și mai puțin organizarea celulară;

— alterarea țesuturilor în fazele critice sau *histodisplazii* prin dezorganizarea acțiunii inductorilor și organizatorilor embrionari normali; ele au la bază mutații mai întinse ale genomului și mai sînt denumite: neuroectodermoze, endodermoze, mezodermoze etc;

— mutațiile severe produc *morfodisplazii* sau malformații congenitale complexe.

Acestea au fost numai cîteva exemple din mecanismele teratogenezei.

Factorii teratogeni au fost împărțiți în *factori ereditari* sau engodeni și *factori de mediu* sau exogeni. Deși se tratează. separat din cele prezentate mai sus se constată că în geneza celor mai multe malformații, esențială este **interacțiunea** dintre acești factori.

Fenomenele intime ale interacțiunii nu sînt exact descifrate, dar s-a constatat că unele malformații determinate de factorii de mediu sînt copii fidele ale malformațiilor induse de factorii ereditari (genetici) prin *mutații*. De aceea, pentru acestea, Goldschmidt a introdus, încă în 1935, termenul de **fenocopii.** Aceasta înseamnă că mecanismul de producere al fenocopiilor urmează aceeași cale cu cele determinate genotipic, de o genă patologică moștenită parental. Ele se aseamănă, deci, în exprimarea fenotipică și întăresc ideea că nu natura agentului teratogen este specifică, ci reacția țesuturilor embrionare.

S-a arătat că acțiunea factorilor teratogeni depinde în primul rînd de *faza critică* sau perioada teratogenă. Există, însă, și alte elemente care condiționează această acțiune, cum ar fi *gradul de sensibilitate al speciei* față

de agenții teratogeni, *rasa* și constituția genetică sau *genotipul* fiecărui individ al speciei. S-a constatat că dintre indivizii supuși acțiunii aceluiași factor teratogen, unii rămîn nevătămați, în timp ce alții fac malformații.

În prima parte a secolului trecut majoritatea malformațiilor au fost puse pe seama factorilor de mediu. În ultimele decade ale acelui secol, odată cu dezvoltarea geneticii și în prima parte a secolului nostru, ponderea cea mai mare în determinismul malformațiilor s-a atribuit factorilor ereditari. După 1941, cînd medicul australian Gregg descoperă că rubeola gravidelor în primele săptămîni de sarcină determină grave malformații, a început cercetarea exhaustivă a numeroși factori exogeni, În 1945, după explozia bombelor atomice de la Hiroshima și Nagasaki și, ulterior, a devenit mai bine cunoscut efectul teratogen al radiațiilor ionizante. A urmat apoi accidentul cu thalidomida (1959—1962), cercetările de teratologie experimentală asupra factorilor de nutriție ale lui Varkany și Kalter (1959, 1961) și altele: Kucera (1956) Woollam și Millen (1960), J.G. Wilson (1961), Fraser (1961, 1962) etc. Concomitent s-au perfecționat tehnicile de identificarea și studiul cromozomilor, citogenetica și genetica teratologică.

3.6.1.2.1. Factorii ereditari

În prezent este cunoscut că factorii ereditari determină numeroase boli moleculare congenitale sau erori de metabolism, însoțite sau nu de malformații, precum și o serie de malformații congenitale, produse prin perturbarea embriogenezei normale. Malformația în aceste cazuri este înscrisă în zigot, anomalia genică, cromozomială sau genomică, fiind moștenită de la părinți. Deci, calea de producere se realizează prin intermediul celulelor germinale (sexuale), care fuzionează în actul fecundației. Prin aceasta ele diferă de malformațiile congenitale prin mutații genetice induse de factorii de mediu, care acționează în fazele critice sau teratogenetice din cursul embriogenezei și care, după cum s-a amintit, multe sînt *fenocopii*. Este necesar de subliniat însă că din cauza interacțiunii dintre factorii genetici și cei de mediu, este dificil de făcut o diferențiere exactă între malformațiile determinate de factorii ereditari și cei de mediu. De aceea, în definiția clasică a malformațiilor congenitale, de accepțiune largă, de la începutul acestui capitol, s-a subliniat aserțiunea de malformații „întîlnite la naștere sau după naștere". Totodată, este important de menționat că din punct de vedere al *profilaxiei malformațiilor*, distincția între cele două categorii de malformații, prin factori ereditari și de mediu este esențială în practica medicală.

Cauzele malformațiilor prin factori ereditari sînt reprezentate de **mutații,** termen introdus în genetică de Hugo de Vries la începutul secolului (1901). Agenții care determină mutațiile sînt numiți *factori mutageni*. Aceștia pot fi: biologici, chimici sau fizici, interni sau externi.

În capitolul „Cromozomii și ereditatea" (vezi, pag. 128.), s-a arătat că în *genetica evoluției speciilor* mutația în cadrul adaptării la mediu este unul din izvoarele variabilității în lumea vie, atît pentru specii, cît și pentru indivizii unei specii. Se spune că ADN-ul poartă în structura sa germenele mutației, natura avînd oroare de uniformitate. Prin răspunsuri diferite la condițiile de mediu nefavorabile, unii indivizi se adaptează și asigură perpetuarea speciei pe alte trepte, în timp ce alții nu rezistă și dispar.

În patologia umană și teratologie, mutațiile, prin modificarea informației genetice, înscrisă în molecula de ADN, stau la baza bolilor moleculare și a malformațiilor congenitale. În cadrul malformațiilor, greșelile în replicarea ADN sau duplicarea cromozomilor, se exprimă fenotipic în apariția de *celule mutante*. Mutații pot apare și în transmiterea inversă a informației genetice: ARN → ADN, precum și *extranuclear* în ADN-ul mitocondrial. La organismele animale cu reproducere sexuată există *mutații germinale*, întîlnite deci la nivelul celulelor sexuale, care se transmit la descendenți și *mutații somatice* care nu se transmit ereditar. După efectul lor mutațiile pot fi: *letale, subletale* și *viabile*. Unele dintre ele nu se exprimă fenotipic, fiind indiferente sau tăcute. Cele care sînt letale produc moartea embrionului în uter, fiind cauză de avorturi spontane. *Mutațiile spontane* care asigură evoluția speciei au caracter întîmplător, dar

nu este întîmplătoare și *rata mutațiilor* (frecvența). Ele sînt relativ rare. În genetica actuală și teratologia experimentală sînt mult folosite *mutațiile artificiale* (în ingineria genetică). După modul de exprimare în fenotip există *mutații dominante și recesive*, acestea din urmă fiind mai frecvente. Caracterele normale ale fenotipului sînt determinate prin exprimarea genelor dominante.

O *clasificare* a mutațiilor, de largă accepțiune, le împarte în: mutații genice, cromozomiale și genomice.

Mutațiile genice. Alterează structura și funcția genelor, producînd schimbări în secvența normală a nucleotidelor sau a unui singur nucleotid, cu răsunet în *sinteza de proteine*. Ele nu modifică structura și numărul cromozomilor și sînt greu de diferențiat de mutațiile cromozomiale de mică întindere. Au fost numite și *mutații punctiforme* și sînt cele mai *frecvent* întîlnite. Mutațiile genice se produc prin: substituție, deleție, inversie, și inserție.

— *Substituția* constă în înlocuirea în structura genei a unei perechi de baze azotate normală, cu alta anormală, prin tranziție și transversie. În *tranziție* se înlocuiește o pereche de baze purinice sau pirimidinice cu alta de același tip. În *transversie*, o bază purinică este înlocuită cu alta pirimidinică și invers. Fenomenul are loc în cursul replicării moleculei de ADN sau în repaus. Alteori, sub acțiunea factorilor mutageni, are loc înlocuirea bazelor azotate, cu analogi ai acestora, ca: 5-bromuracil, 2-aminopurină, 5-fluoruracil etc., sau bazele azotate sînt alterate, prin dezaminare de către acidul nitros și hidroxilamină. Consecința mutațiilor prin substituție este aceea că noul codon rezultat din înlocuirea bazelor azotate, prin transcriere și traducere, specifică în lanțul polipeptidic, sintetizat în ribozomi, un alt aminoacid, modificînd astfel structura chimică a proteinei sintetizate (vezi, „sinteza de proteine", pag. 130). De asemenea, poate să fie blocată sinteza unei proteine prin transformarea unui codon cu sens, în altul care anunță terminarea sintezei. Toate aceste fenomene au fost riguros demonstrate în sinteza hemoglobinelor anormale.

— *Deleția* este procesul de producere a unei mutații prin pierderea de material genetic, respectiv de perechi de nucleotide sau codoni, dintr-una sau cîteva gene. Prin aceasta se schimbă cadrul de citire a informației și apar defecte în sinteza de proteine, respectiv se scurtează lanțul polipeptidic al proteinei. În talasemie există cîte două și trei deleții. Printre factorii mutageni care produc deleții se numără agenții chimici, radiațiile și alții, încă necunoscuți. Mutații prin deleție pot apărea și în *crossing-over-ul inegal*, în care, prin pierderea de nucleotide se modifică sinteza de proteine, în celula aflată în meioză.

— *Inversia* constă în răsturnarea unei triplete din molecula de ADN, respectiv din structura genei și citirea sa inversă în sinteza lanțului polipeptidic al proteinei. Ea duce astfel la înlocuirea în acest lanț a unui aminoacid cu altul, avînd ca rezultat un defect de sinteză proteică.

— *Inserția* este mutația produsă prin introducerea, în structura genei, a unei perechi în plus de nucleotide. Ea modifică informația genetică prin lungirea lanțului polipeptidic al proteinei sintetizate. Mutații prin inserție pot fi produse de un pH scăzut, coloranți acridinici și alți factori.

Toate tipurile de mutații prezentate determină *genopatii*, care stau la baza bolilor moleculare înnăscute, a unor displazii tisulare (histodisplazii) și malformații congenitale (morfodisplazii embrionare). Există numeroși factori mutageni care le produc, dar nu sînt toți cunoscuți în prezent.

Transmiterea ereditară a bolilor și malformațiilor produse prin *mutațiile genice*, se realizează prin trei mecanisme a) transmitere autozomal dominantă; b) autozomal recesivă și c) recesivă, legată de cromozomul sexual X. De precizat că termenii de „dominant" și „recesiv" se referă la caracterul exprimat fenotipic de genă și nu la gena însăși, deși obișnuit se folosesc termenii de genă dominantă și recesivă (vezi, pag. 138).

a. În *transmiterea autozomal dominantă*, gena care a suferit mutația sau *alela mutantă* se află pe unul din cei 22 de autozomi și se comportă fenotipic dominant (A). Se știe că dominanța se referă întotdeauna la alela sa și pentru a stabili că gena este dominantă, manifestarea sa fenotipică, trebuie să fie prezentă la cel puțin trei generații. Perechea genei anormale (alela mutantă), de pe cromozomul omolog este normală recesivă (a), dar caracterul

care se exprimă fenotipic este al genei anormale (patologică), deoarece ea este dominantă. Individul care poartă gena anormală este *heterozigot* (Aa) pentru acea genă. Normal, unul singur din părinți este purtătorul unei mutații autozomal dominante în starea heterozigotă, partenerul său fiind normal, purtător a două gene recesive normale (aa) și, deci, *homozigot*. Părintele heterozigot produce *gameți* dintre care jumătate conțin gena A și jumătate gena a. Descendenții unui asemenea cuplu vor fi 50% afectați și 50% normali. Dacă ambii părinți ar fi heterozigoți asemenea cupluri fiind extrem de rare, 75% din descendenții ar fi afectați și 25% normali.

Ereditatea autozomal dominantă interesează egal ambele sexe, transmiterea făcîndu-se vertical, de la părinți la copii. O gamă întreagă de boli urmează această cale. După cum se constată ea se supune legilor mendeliene ale eredității, fapt pentru care identificarea genei patologice în rîndul populațiilor nu este foarte dificilă. Fac excepție cazurile în care exprimarea fenotipică a genelor este redusă și chiar absentă, formele clinice fiind astfel nedecelabile. În asemenea situații identificarea se face prin metode de laborator. Uneori în transmitere se poate sări o generație sau pot apare mutații genice *de novo*.

Din categoria bolilor și malformațiilor cu transmitere autozomal dominantă, peste 900 la număr, fac parte: rinichiul polichistic, acondroplazia, osteogeneza imperfectă, exostozele multiple, atrofia fibulară, brahidactilia, mîini sau picioare despicate, sindromul Marfan, coreea Huntington, diabetul insipid etc.

b. *Transmiterea autozomal recesivă* se realizează printr-o genă recesivă mutantă, situată pe unul din cei 22 autozomi, în starea de *homozigot* pentru acea genă. Se știe că o genă recesivă poate fi normală sau patologică. Atunci cînd este patologică, datorită mutației pe care a suferit-o, gena respectivă se exprimă în defectul de sinteză al proteinei, căreia îi modifică structura sau îi blochează sinteza, determinînd boala sau malformația, al cărei mesaj îl poartă. Boala se manifestă însă numai în starea de homozigot (nn) sau în doză dublă. Individul care posedă gena recesivă patologică a moștenit-o de la amîndoi părinții, care o poartă în genotip, dar la ei nu se mai manifestă fenotipic, fiind deci sănătoși, deoarece sînt în starea heterozigot (Nn). La părinții heterozigoți manifestarea în fenotip a genei recesive patologice (n) nu se realizează, deoarece alela sa normală (N) produce 50% din proteinele necesare celulei. Descendenții celor doi părinți heterozigoți, vor fi: 25% normali, genotipic și fenotipic (NN); 50% heterozigoți (Nn) purtători ai genei patologice, dar fără exprimare fenotipică și 25% bolnavi genotipic și fenotipic, ei fiind în starea homozigotă (nn) pentru acea boală.

Transmiterea autozomal recesivă interesează egal cele două sexe și se supune legilor mendeliene. Părinții sînt normali fenotipic (heterozigoți), fapt pentru care transmiterea directă părinte-copil nu se observă, iar decelarea bolii genetice se face prin metode de laborator.

În prezent se cunosc aproape 800 boli cu transmitere autozomal-recesivă, din care fac parte: albinismul, condrodistrofia osificantă congenitală, cretinismul familial cu gușă, microcefalia, idioția amaurotică Tay-Sachs, paraplegia spastică ereditară, fenilcetonuria, alcaptonuria, galactozemia etc.

c. *Transmiterea recesivă legată de cromozomul sexual X* se referă numai la genele somatice ale acestui cromozom, nu și la genele cu rol în determinarea sexuală. Genele somatice ale cromozomului X, pot fi dominante sau recesive, ca și cele de la nivelul autozomilor. Cele mai multe sînt *recesive*. Faptul că în cariotip la sexul masculin există un singur cromozom X (XY), iar la cel feminin doi (XX), face ca transmiterea și gravitatea bolilor legate de acest cromozom să fie diferită la cele două sexe. Datorită celor doi cromozomi X, femeile pot fi *heterozigote* sau *homozigote* pentru o genă dată, mutația unei gene fiind la rîndul său dominantă sau recesivă, aceasta din urmă fiind cele mai numeroase. La bărbați, genele de pe cromozomul X neavînd alele corespunzătoare pe cromozomul Y — bărbații fiind *hemizigoți* —, orice mutație recesivă sau dominantă se exprimă fenotipic, producînd boala. La femei, boala nu se manifestă, deoarece efectul patologic al mutației, recesivă sau dominantă, este com-

pensat de alela normală a genei mutante de pe cromozomul X omolog. Femeile sînt deci, numai *purtătoare* ale genei patologice.

La un cuplu în care femeia heterozigot, purtătoare a unei gene recesive mutante pe cromozomul X, iar soțul este homozigot normal, descendenții vor fi: 50% băieți bolnavi datorită genei anormale de pe cromozomul X, moștenit de la mamă și 50% normali; fetele vor fi toate sănătoase, dar 50% dintre ele, purtătoare ale genei recesive mutante. La cuplul în care bărbatul posedă gena recesivă mutantă pe cromozomul X și soția normală, descendenții vor fi: băieți sănătoși, deoarece moștenesc cromozomul X de la mamă, iar fetele, purtătoare ale genei recesive mutante (sănătoase clinic), prin cromozomul X moștenit de la tată. Deci, un tată afectat, nu transmite niciodată gena recesivă mutantă băieților săi. Este vorba de un mod de transmitere oblic. Boala unui individ masculin se întîlnește la fratele mamei = relația unchi-nepot.

Ereditatea dominantă legată de cromozomul X se aseamănă cu transmiterea autozomal dominantă. Ea se întîlnește însă mult mai rar. La cuplurile în care femeia este normală, bărbații transmit gena dominantă, care a suferit mutația, numai fetelor, băieții fiind normali. În cazul în care bărbatul este normal, iar femeia heterozigot și prezintă pe cromozomul X gena dominantă anormală, rezultă: 25% fete bolnave, 25% fete normale, 25% băieți bolnavi și 25% băieți normali. Mutația dominantă a cromozomului X este de două ori mai frecventă la femeie, dar se întîlnește mult mai rar decît mutația recesivă a acestui cromozom.

În prezent sînt cunoscute peste 150 boli ereditare legate de cromozomul sexual X, printre care: hemofilia A și B, daltonismul de mai multe tipuri, distrofia musculară tip Duchenne, surditatea de percepție, albinism și surditate, displazia ectodermală etc.

Ereditatea poligenică și multifactorială sînt greu de diferențiat una de alta. Cea *poligenică* se caracterizează prin aceea că malformația se produce prin exprimarea fenotipică a mai multor gene mutante. Transmiterea urmează doar parțial legile mendeliene ale eredității. Pentru mutațiile care nu se supun acestor legi s-a constatat însă o anumită grupare familială a caracterelor patologice. Determinarea în această situație se spune că urmează legile hazardului. Exprimarea mutațiilor poligenice poate fi favorizată de anumiți factori de mediu cum sînt: vîrsta mamei, sezonul în care a avut loc nașterea, factori geografici, de rasă, factori intrauterini etc. În aceste cazuri este vorba de ereditatea poligenică *multifactorială*.

Din categoria acestui tip de ereditate fac parte următoarele malformații congenitale; buza de iepure (cheiloschisis), gura de lup (palatoschisis), luxația congenitală de șold, spina bifida, stenoza congenitală a pilorului, diabetul, malformații congenitale cardiace, ale sistemului nervos central etc.

Mutațiile sau **anomaliile cromozomiale,** pentru care deseori este folosit și termenul de *aberații cromozomiale,* sînt modificări structurale, de formă și numerice ale cromozomilor, care induc numeroase malformații congenitale, prin tulburarea embriogenezei normale. Ele interesează atît autozomii cît și cromozomii sexuali. Cu studiul lor se ocupă citogenetica.

Cauzele care le determină nu sînt suficient cunoscute. Se consideră că se produc prin *nondisjuncții* cromozomiale, prin acțiunea mutagenă a infecțiilor virale, a iradierilor, în perioada preconcepțională, vîrsta înaintată a mamei, factori autoimuni parentali, substanțe chimice și, probabil, alți factori.

a. **Anomaliile structurale** apar în cursul meiozei și prin modificarea poziției genelor din crimozomi sau pierderea de gene, influențază, în final, replicarea normală a ADN, care se traduce în defecte ale sintezei de proteine în celule. Unele sînt incompatibile cu viața, fiind cauze de avorturi spontane sau exitus în diverse etape postnatale. Modificările de structură se însoțesc de modificări ale formei și uneori ale numărului cromozomilor. Punerea la punct a tehnicilor de *bandare cromozomială,* permite evidențierea și cercetarea anomaliilor cromozomiale în mai bune condițiuni, deoarece, prin microscopia obișnuită nu toate pot fi observate și studiate.

Mutațiile cromozomiale și cromatidiene se produc prin: deleție, duplicație, inversiune, translocație și segmentare centrică, prin aceasta din urmă formîndu-se izocromozomii.

Deleţia constă în pierderea de material genetic prin ruperea parţială sau dublă intersliţia a unui fragment din braţul lung (q) sau scurt (p) al unui cromozom, avînd ca rezultat pierderea de gene (fig. 170). Gravitatea tulburărilor este în funcţie de numărul de baze azotate pierdute. Uneori, se rup două fragmente terminale, iar părţile rămase ale braţelor, ataşate de centromer, se unesc şi formează un *cromozom inelar (Ring chromosome)*. O serie de afecţiuni cromozomiale au ca substrat procese de deleţie.

— **Duplicaţia,** mai puţin gravă decît deleţia, se caracterizează prin aceea că unul din cromozomii omologi pierde un fragment, iar partenerul său prezintă un fragment în plus. Se produce frecvent printr-un *crossing-over* inegal.

— **Inversiunea** rezidă în încorporarea, în poziţie inversată (180°), a unui fragment rezultat dintr-o fractură dublă a braţului lung sau scurt al unui cromozom. Ea poate fi *pericentrică*, atunci cînd cuprinde centromerul, sau *paracentrică*, la distanţă de centromer. Inversiunea pericentrică întîlnită frecvent la cromozomii primatelor, schimbă relaţiile dintre gene prin *efect de poziţie*, influenţînd astfel mecanismul de reglare a activităţii genelor şi *crossing-over*-ul, în timpul meiozei. Inversiunea paracentrică este întîlnită mult mai rar.

— **Translocaţia** constă în transferul unui segment de pe un cromozom pe altul şi poate fi: simplă, reciprocă şi prin fuziune centrică sau robertsoniană. În cea *simplă* un fragment cromozomial terminal se transferă pe extremitatea liberă a altui cromozom (receptor), care, uneori poate fi ruptă şi are loc o inserţie. Translocaţia *reciprocă* se produce prin schimb de fragmente terminale rupte între doi cromozomi neomologi. Translocaţia *robertsoniană* sau prin fuziune centrică se realizează între doi cromo-

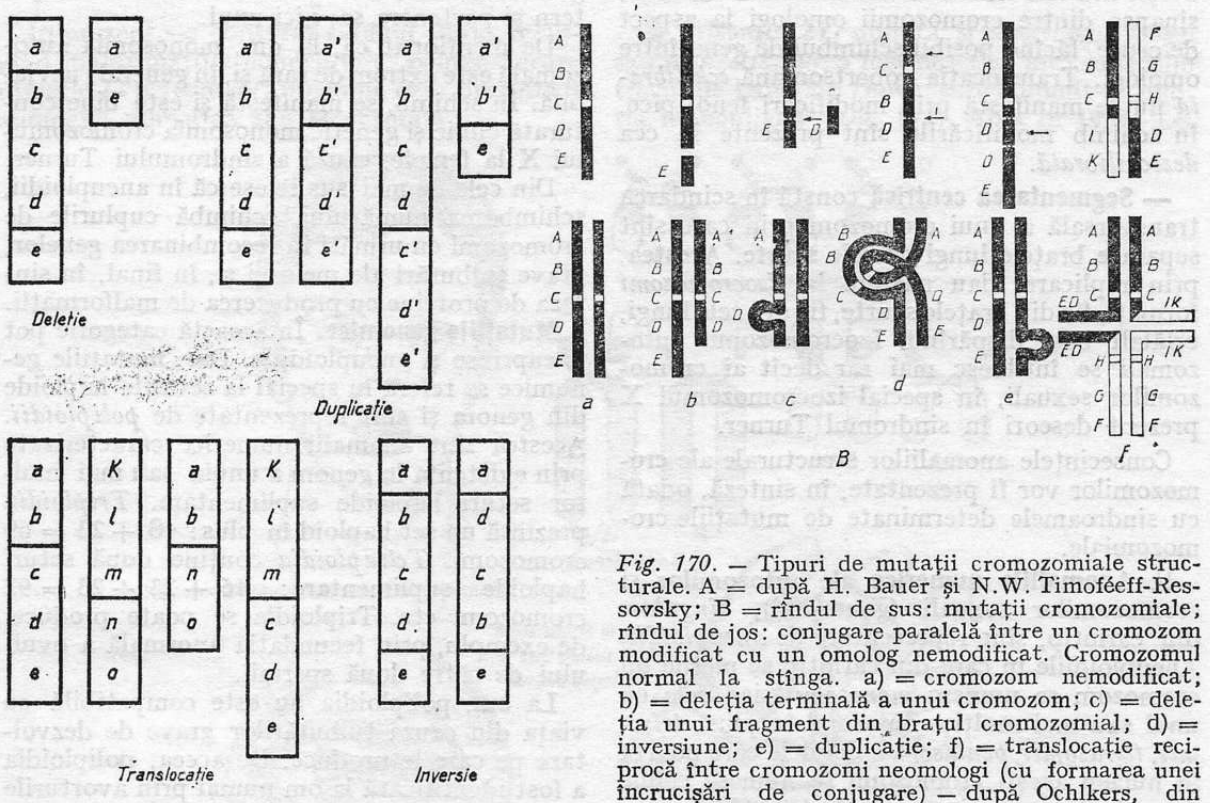


Fig. 170. — Tipuri de mutaţii cromozomiale structurale. A = după H. Bauer şi N.W. Timoféeff-Ressovsky; B = rîndul de sus: mutaţii cromozomiale; rîndul de jos: conjugare paralelă între un cromozom modificat cu un omolog nemodificat. Cromozomul normal la stînga. a) = cromozom nemodificat; b) = deleţia terminală a unui cromozom; c) = deleţia unui fragment din braţul cromozomial; d) = inversiune; e) = duplicaţie; f) = translocaţie reciprocă între cromozomi neomologi (cu formarea unei încrucişări de conjugare) — după Ochlkers, din Cszihak, Langer şi Ziegler, 1983).

zomi acrocentrici prin fracturi centromerice ale ambilor și schimbarea între ei a brațelor. Rezultatul constă în formarea unui cromozom metacentric sau submetacentric, prin fuziunea brațelor lungi și a unui fragment centric, deoarece brațele mici se pierd. Aparent, la acești indivizi există 45 cromozomi. În meioză, sinapsa dintre cromozomii omologi ia aspect de cruce, făcînd posibil schimbul de gene între omologi. Translocația robertsoniană *echilibrată* nu se manifestă prin modificări fenotipice, în schimb modificările sînt prezente în cea *dezechilibrată*.

— **Segmentarea centrică** constă în scindarea transversală a unui cromozom prin care sînt separate brațele lungi de cele scurte. Acestea, prin replicare, dau naștere la *izocromozomi* formați, fie din brațele scurte, fie din cele lungi, celălalt braț dispărînd. Izocromozomii autozomali se întîlnesc mai rar decît ai cromozomilor sexuali, în special izocromozomul X prezent deseori în sindromul Turner.

Consecințele anomaliilor structurale ale cromozomilor vor fi prezentate, în sinteză, odată cu sindroamele determinate de mutațiile cromozomiale.

b. **Anomaliile numerice** ale autozomilor și cromozomilor sexuali (gonozomi), *singulari* din cariotip, sînt reprezentate de *aneuploidii*. Aneuploidiile în care din cariotip se pierde un cromozom se numesc *monosomii*, iar cele cu unul sau mai mulți cromozomi în plus: *trisomii, tetrasomii, pentasomii*. Celulele care poartă în nucleu acești cromozomi se numesc celule *aneuploide*, respectiv; *triploide, tetraploide, pentaploide*. Aneuploidiile se produc, de regulă, în cursul *meiozei* din spermatogeneză și ovogeneză. Uneori pot apărea după fecundație, în timpul embriogenezei, prin *mitoze eronate*, dînd naștere la *mozaicuri celulare* sau linii de celule cu cîte 45 și 47 cromozomi în același organism, pe lîngă celulele normale. S-a arătat că prin translocația robertsoniană, se pierde un cromozom din cariotip, rezultînd o monosomie. Cele mai multe aneuploidii au loc în prima și în a doua diviziune a meiozei, prin *nondisjuncția cromozomilor*, respectiv lipsa de separare a cromozomilor omologi. În prima diviziune a meiozei (reducțională), prin nondisjuncție, un spermatocit sau ovocit secundar primește amîndoi cromozomii omologi, paterni, rezultînd o trisomie și altul nici unul, producîndu-se deci o monosomie. Prin nondisjuncția din a doua diviziune a meiozei, fiind vorba de celule haploide, dintre cele două celule care iau naștere, spermatida la sexul masculin sau ovulul, la sexul feminin, o celulă primește un singur cromozom, care poate fi matern sau patern și partenera sa, nici unul.

De menționat că, la om, monosomia autozomală este extrem de rară și, în general, neviabilă. În schimb, se manifestă și este bine conturată clinic și genetic monosomia cromozomului X la femeie, cauză a sindromului Turner.

Din cele de mai sus reiese că în aneuploidii, schimbarea numărului, schimbă cuplurile de cromozomi cu urmări în recombinarea genelor, grave tulburări ale meiozei și, în final, în sinteza de proteine cu producerea de malformații.

Mutațiile genomice. În această categorie pot fi cuprinse și aneuploidiile. Dar, mutațiile genomice se referă în special la seturile haploide din genom și sînt reprezentate de *poliploidii*. Acestea sînt anomalii numerice caracterizate prin existența în genom a unuia sau mai multor seturi haploide suplimentare. *Triploidia* prezintă un set haploid în plus: $46 + 23 = 69$ cromozomi. *Tetraploidia* conține două seturi haploide suplimentare: $46 + 23 + 23 = 92$ cromozomi etc. Triploidia se poate produce, de exemplu, prin fecundația anormală a ovulului de către două spermii.

La om, poliploidia nu este compatibilă cu viața din cauza tulburărilor grave de dezvoltare pe care le produce. De aceea, poliploidia a fost identificată la om numai prin avorturile spontane și la fețI cu moarte intrauterină sau în celule maligne.

Consecințele anomaliilor cromozomiale pot fi: avorturi spontane, numeroase malformații congenitale, întîrzierea mentală și alte tulburări. Ele sînt **cromozomopatii** și îmbracă forme anatomoclinice diferite.

Diagnosticul lor se realizează prin *examenul clinic* și *genetic* în serviciile de specialitate. Examenul genetic analizează: cariotipul, cromatina sexuală, benzile cromozomiale, dermatoglifele, folosind și alte metode citogenetice. În cercetarea modernă, există o anumită *terminologie de standardizare*, aplicată în studiul cromozomilor normali și patologici. Aceasta a fost stabilită la Conferințele internaționale de la: Denver (1960), Chicago (1966), Paris (1971, 1975).

În cele ce urmează se vor prezenta succint principalele cromozomopatii autozomale și ale cromozomilor sexuali, cu accent pe cele mai frecvent întîlnite și mai grave ca prognostic.

3.6.1.2.1.1. Anomaliile cromozomiale autozomale

În prezent s-a conturat tabloul clinic, incluzînd malformațiile congenitale, pentru fiecare din cele 22 perechi de autozomi, care prezintă o anomalie numerică sau structurală.

Dintre *anomaliile numerice*, principale sînt: trisomiile 21, 18 și 13. *Anomaliile structurale*, mai importante sînt reprezentate de: deleția brațului scurt (p) al cromozomilor 4, 5, 18 și a brațului lung (q) al cromozomilor 13, 18 și 22 etc.

Anomaliile autozomale numerice

● **Trisomia 21,** numită și *sindromul Down* sau *mongolismul*, a fost descrisă încă în secolul trecut de Langdon Down, care a numit-o „idioția mongoliană" (fig. 171). Abia în 1959, Le-

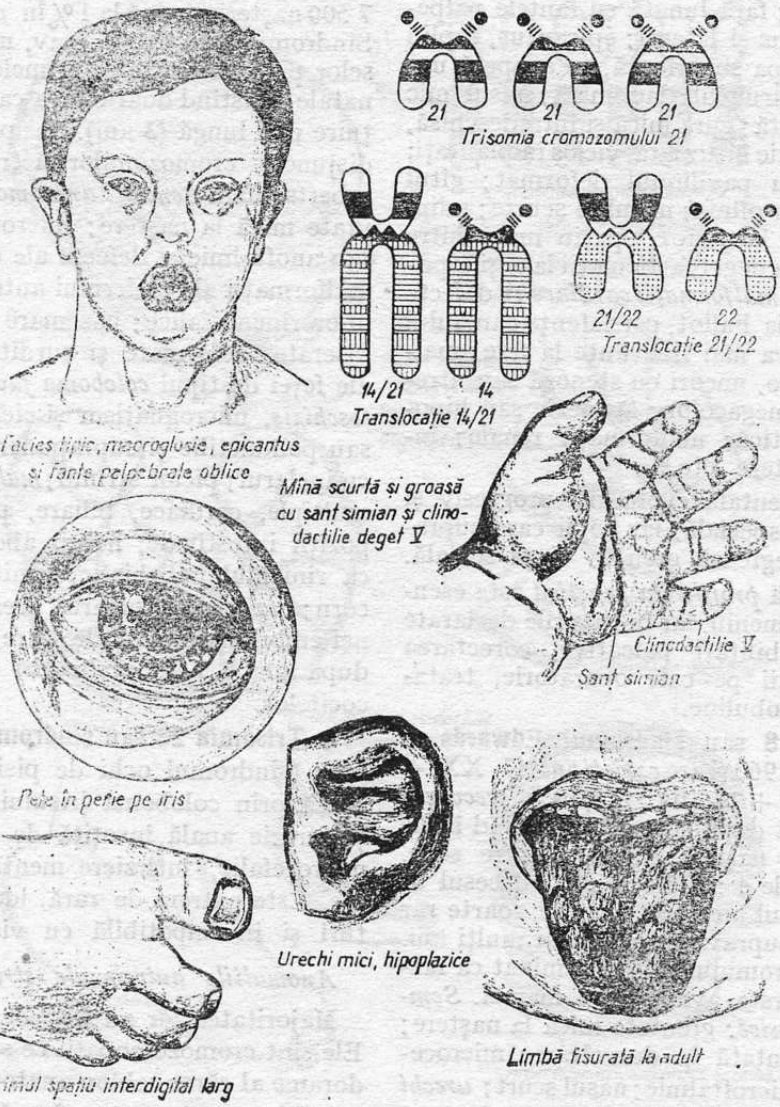


Fig. 171. — Trisomia 21 = Sindromul Down (din Clinical Symposia CIBA, 1983).

jeune şi colab. descoperă un cromozom suplimentar al perechii 21. Aceste cazuri au cariotipul: 47, XY + 21 sau 47, XX + 21. *Frecvenţa* este 1 : 600—700, ajungînd la copii cu mame peste 45 ani la 1 : 50. Raportul băieţi-fete este de 4 : 3. Etiopatogenic, se consideră că este vorba de o nondisjuncţie favorizată de vîrsta înaintată a mamei, precum şi de predispoziţia producerii de autoanticorpi în unele familii. Sindromul poate fi diagnosticat la naştere, iar copiii prezintă ca *semne anatomo-clinice:* microcefalie sau capul brahicefal; întîrziere mentală; faţă lunată cu fantele palpebrale oblice în sus şi lateral; epicantus, repliu cutanat la pleoapa superioară, ce acoperă unghiul intern şi caruncula lacrimală; nasul mic cu rădăcina turtită; gura mică şi întredeschisă, iar dinţii cu erupţie întîrziată, vicios implantaţi; urechile mici cu pavilionul deformat; gîtul scurt; toracele în pîlnie; membre scurte; mîini scurte şi lăţite; la picior, spaţiu mare între haluce şi al doilea deget, articulaţii laxe şi hipotonie musculară; *malformaţii cardiace* cu defecte septale, tetralogia Fallot, persistenţa canalului arterial întrucîtva mai frecvente la fete; malformaţii digestive, uneori cu stenoză sau atrezie duodenală; megacolon; agenezie sau hipogenezie pancreatică; malformaţii renale; întîrziere în creştere etc.

Debilitatea mentală evoluează progresiv şi cere şcolarizare specială, iar copii care supravieţuiesc se integrează greu în viaţa socială.

Ca perspectivă *profilaxia genetică* este esenţială în acest domeniu, iar în cazurile declarate rămîn, ca posibilităţi paleative, corectarea unor malformaţii pe cale operatorie, tratament cu gamaglobuline.

● **Trisomia 18** sau **sindromul Edwards** a fost descrisă în 1960 şi are *cariotipul* 47, XX + 18 sau 47, XY + 18 (fig. 172). Ca *frecvenţă* urmează imediat după trisomia 21, fiind întîlnită în 1 : 3 000 naşteri. Raportul între sexe, fete-băieţi este de 4 : 1. De regulă, decesul se produce în primul an după naştere, foarte rar constatîndu-se supravieţuiri de mai mulţi ani. În *etiologia* sindromului este incriminat ca factor principal vîrsta avansată a mamei. *Semnele anatomo-clinice:* greutate mică la naştere; întîrziere pronunţată în dezvoltare: microcefalie redusă cu microftalmie; nasul scurt; *urechi jos inserate şi deformate;* malformaţii ale feţei de tipul *coloboma facialis, cheiloschizis, palatoschizis,* micrognatism; toracele scurt; degete în flexie permanentă şi indexul suprapus peste degetul mediu; calcaneul proeminent; *malformaţii asociate* grave: cardiace, renale, digestive, deseori cauze de exitus; înapoiere mentală gravă.

● **Trisomia 13** sau **sindromul Patau** a fost descris în 1960 şi constă într-un cromozom suplimentar al perechii a 13-a identificat prin autoradiografie şi bandare (fig. 173). Cariotipul este 47, XX + 13 sau 47, XY + 13. Frecvenţa cu care se întîlneşte este de 1 : 4 000—1 : 7 500 naşteri, şi pînă la 1 % în cazurile de avort. Sindromul este foarte grav, majoritatea deceselor producîndu-se în primele 3—6 luni postnatale, existînd doar cîteva cazuri cu supravieţuire mai lungă (3 ani). Se produce prin nondisjuncţia cromozomilor şi translocaţii de tip robertsonian. *Semnele anatomo-clinice* sînt: greutate mică la naştere; microcefalie cu micro- sau anoftalmie şi defecte ale oaselor craniene; malformaţii ale creierului anterior şi formaţiunilor rinencefalice; nas mare lăţit; urechi jos inserate, deformate şi surditate; malformaţii ale feţei de tipul *coloboma facialis; cheilopalatoschizis,* micrognatism şi ciclopie; sindactilie sau polidactilie şi suprapunerea degetului mic cu inelarul; picior strîmb; *malformaţii viscerale* multiple, cardiace, biliare, pancreatice, malpoziţii intestinale, hernii abdominale; renale. ca rinichiul polichistic; genitale, cu uter bicorn; *biologic* se remarcă prezenţa hemoglobinei embrionare şi fetale, care, normal, dispare după luna a 3-a şi prelungiri ale nucleilor leucocitelor.

● **Trisomia 22** sau **sindromul Schmidt-Fraccaro** (sindromul ochi de pisică) se caracterizează prin coloboma irisului (ochi de pisică) şi atrezie anală, însoţită de malformaţii, ca: microcefalie, întîrziere mentală, *palatoschizis* etc. Este extrem de rară, identificată la avorturi şi incompatibilă cu viaţa.

Anomaliile autozomale structurale

Majoritatea lor au fost descrise după 1960. Ele sînt cromozomopatii ce se exprimă în sindorame al căror tablou anatomo-clinic se aseamănă într-o oarecare măsură. De aceea, diagnosticul de certitudine se bazează pe examenul

genetic, cu analiza riguroasă a cariotipului și fiecărei perechi de cromozomi în parte.

● **Deleția brațului scurt al cromozomului 4,** cu cartiotipul 46, XY (sau XX), 4p —, a fost descrisă concomitent de Wolf și Hirschhorn, în 1966 (fig. 174). Deși pierderea de material cromozomial se reduce la un fragment terminal al brațului scurt al acestui cromozom, ea determină un tablou clinic bine conturat și vital de gravitate severă. Frecvența cu care se întîlnește este de 1 : 50 000 și majoritatea copiilor decedează pînă la 4 ani, iar restul, în primul an de viață postnatală. Sindromul se caracterizează prin: greutate mică la naștere; microcefalie cu capul delicocefal; nasul cu rădăcina turtită; malformații ale feței de tipul *coloboma facialis, chelioschizis, palatoschizis* și micrognatism; pavilionul urechii deformat; trunchiul alungit cu vertebre și coaste supranumerare; hemivertebre; spina bifida; luxația congenitală de șold; degete fusiforme, cu policele implantat proximal; malformații cardiace.

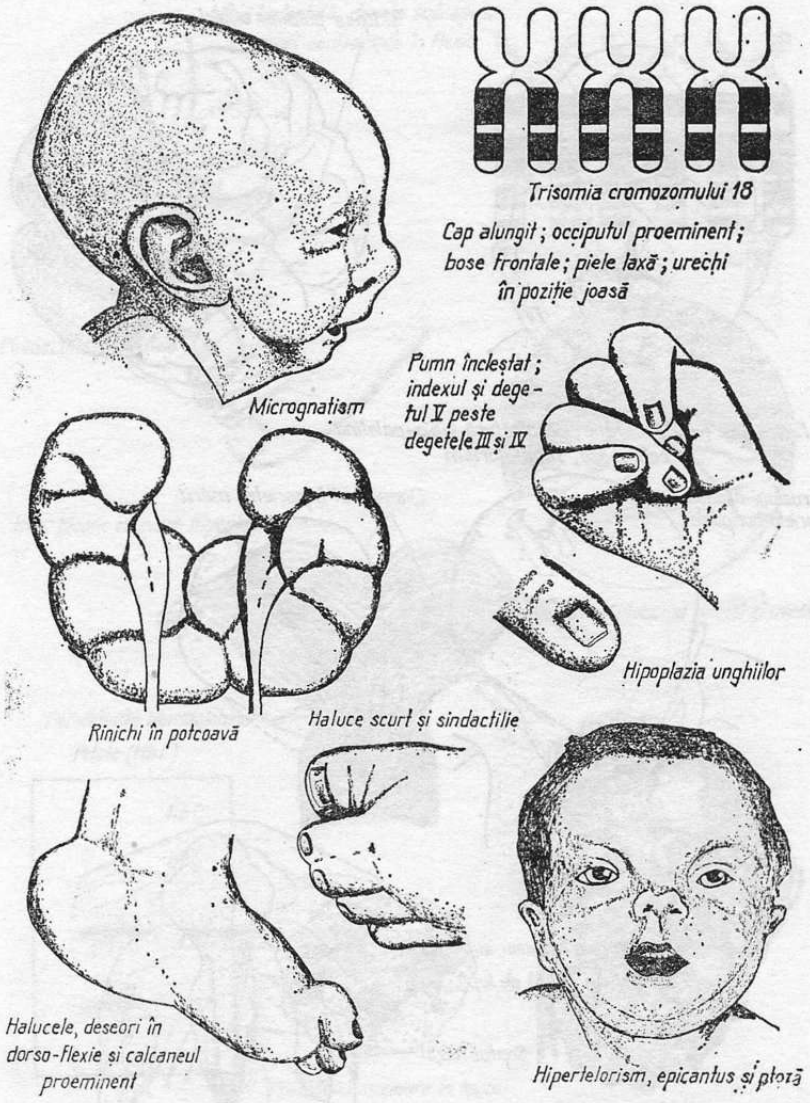


Fig. 172. — Trisomia 18 = Sindromul — Edwards (din Clinical Symposia CIBA, 1983).

Grave tulburări neuropsihice, cu întîrziere mentală pronunțată.

● **Deleția brațului scurt al cromozomului 5,** cu cariotipul 46, XX (XY), 5p —, a fost numită și sindromul mieunatului de pisică („cri du chat"), copilul emițînd asemenea sunete datorită hipoplaziei laringelui (fig. 175). Sindromul a fost descris de Lejeune și colab. în 1966 și se întîlnește cu o frecvență de 1 : 50 000. Raportul între sexe fete-băieți, este de 7 : 5. Se caracterizează prin: greutate mică la naștere; microcefalie cu față rotundă: strabism; *palatoschizis;* dehiscența drepților abdominali; picior plat; asociere de malformații cardiace. Întîrziere mentală severă.

● **Deleția brațului scurt al cromozomului 18,** cu cariotipul 46, XX (XY), 18p —, a fost descrisă, în 1963, de Grouchy. Se caracterizează prin: întîrziere de creștere și talie mică; microcefalie cu facies rotunjit; ptoză palpebrală;

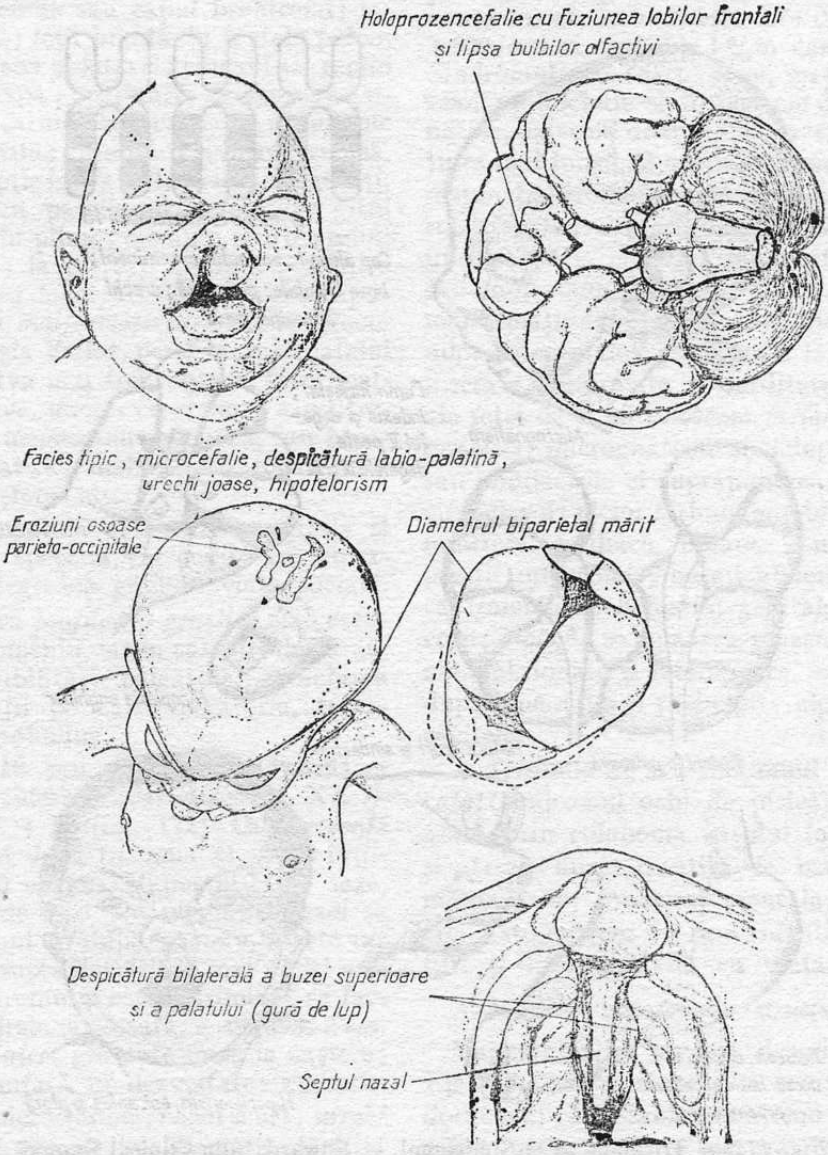


Fig. 173. — Trisomia 13 = Sindromul Patau (din Clinical Symposia CIBA, 1983).

nas turtit; urechi jos inserate; torace în pîlnie; degete fusiforme; hipotonie și întîrziere psiho-motorie severă; dermatoglife normale.

● **Deleția brațului lung al cromozomului 13,** cu cariotipul 46, XX (XY), 13q —, a fost descrisă de Lejeune, în 1968 (fig. 176). Se caracterizează prin: greutate mică la naștere (hipotrofie); microcefalie accentuată și întîrziere mentală gravă; microftalmie; rădăcina nasului turtită; malformații ale feței; dinții incisivi superiori cu oblicitate anterioară (dinți de iepure); hipoplazia sau absența policelui este un semn important; malformații cardiace; criptorhidie.

● **Deleția brațului lung al cromozomului 18,** cu cariotipul 46, XY (XX), 18q —, a fost descrisă de Grouchy în 1964, un an mai tîrziu după ce a descris și a caracterizat genetic deleția brațului scurt al acestui cromozom. Se caracterizează prin: greutate și talie mică la naș-

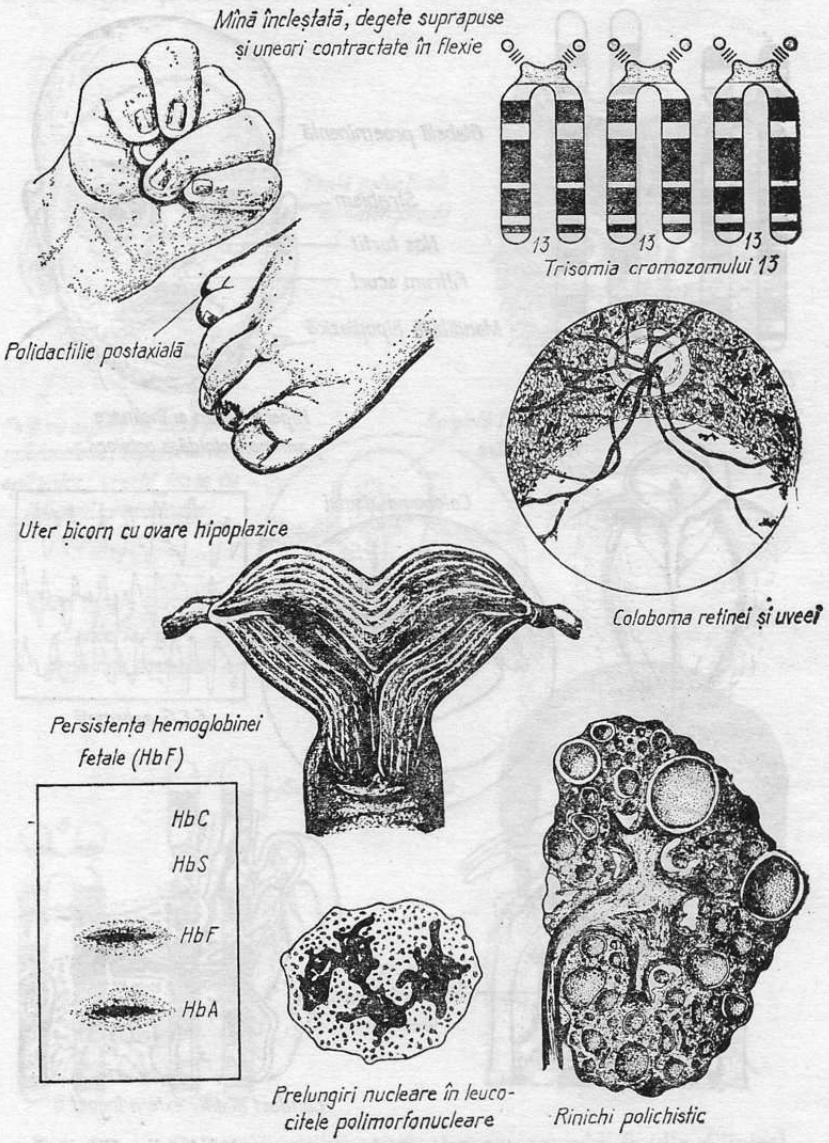


Fig. 173. — Trisomia 13 = Sindromul Patau (continuare)

tere; microcefalie cu ochi înfundați și urechi înalt inserate, uneori surditate asociată; *cheiloschizis;* voce răgușită; picior *varus equin;* în unele cazuri asocieri de malformații cardiace; *biologie:* deficit de IgA serică. Întîrziere mentală pronunțată.

● **Deleția brațului lung al cromozomului 22** (cromozomul Philadelphia) se însoțește de translocația fragmentului de pe brațul lung al acestui cromozom, pe brațul lung al cromozomului 9 (9q +). Această anomalie structurală a fost frecvent găsită la bolnavi cu leucemie granulocitară cronică (80—90%). Inițial, s-a făcut confuzia cu trisomia 21 (sindromul Down) și ea însoțită de leucemie. Ulterior, prin tehnici de bandare cu fluorocromul chinacrină, s-a precizat că este vorba de deleția brațului lung al cromozomului 22. A fost descrisă, în 1960, de Nowel și Hungerford din Philadelphia, de unde și numele dat acestui cromozom (Ph^1). Se con-

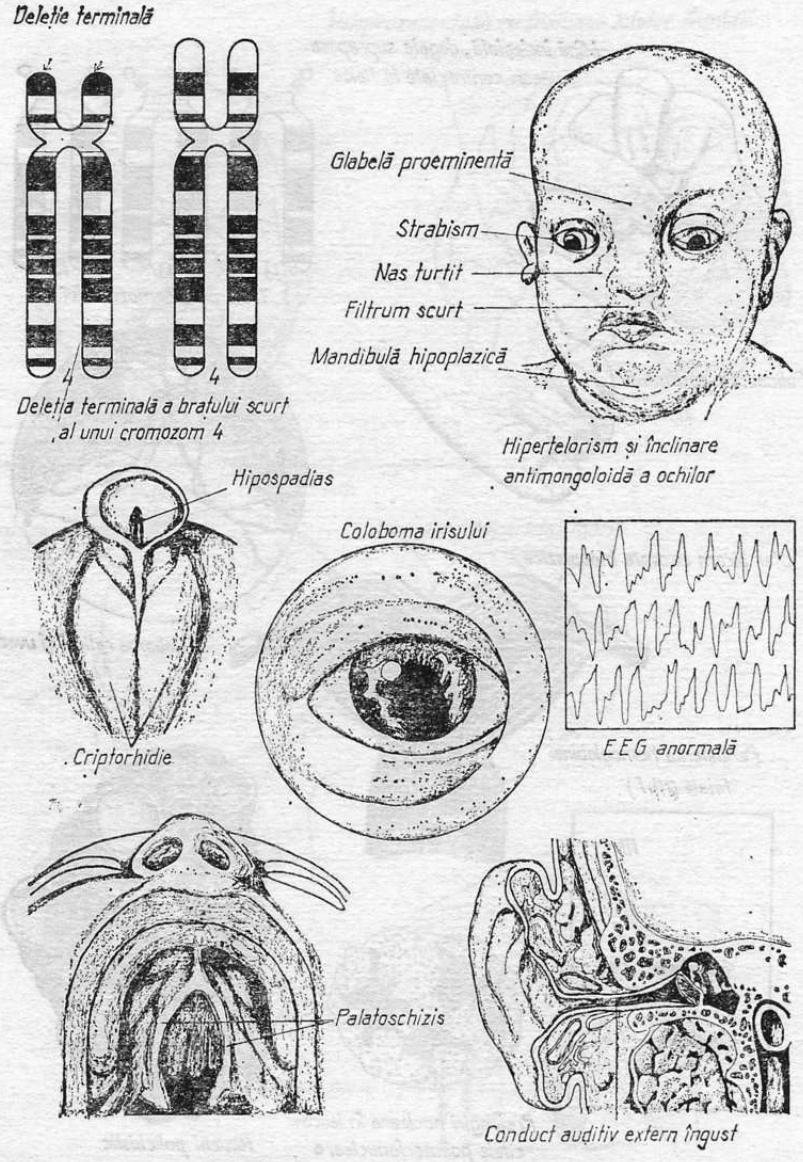


Fig. 174. — Deleția brațului scurt al cromozomului 4 (din Clinical Symposia CIBA, 1983).

sideră că substratul relației acestei deleții cu leucemia îl constituie o mutație într-o celulă hematopoietică nediferențiată.

3.6.1.2.1.2. Anomaliile cromozomiale gonozomale

Sînt aneuploidii și anomalii structurale ale cromozomilor sexuali X și Y, frecvent întîlnite, ce stau la baza unor sindroame, care se exprimă în tulburări ale diferențierii și dezvoltării organelor genitale interne și externe, precum și a dezvoltării somatice.

● **Sindromul Turner** sau **monosomia X,** cu cariotipul 45 X, a fost desris încă în 1938 de autorul căruia îi poartă numele (fig. 177). În 1954 s-a constatat că la bolnavele care prezintă acest sindrom este absent corpusculul Barr, respectiv cromatina sexuală condensată, dată de al doilea cromozom X, care, normal, ar trebui să existe în cariotipul feminin. Cariotipul în sindromul Turner (45, X) a fost precizat, însă, abia în 1959 de către Ford.

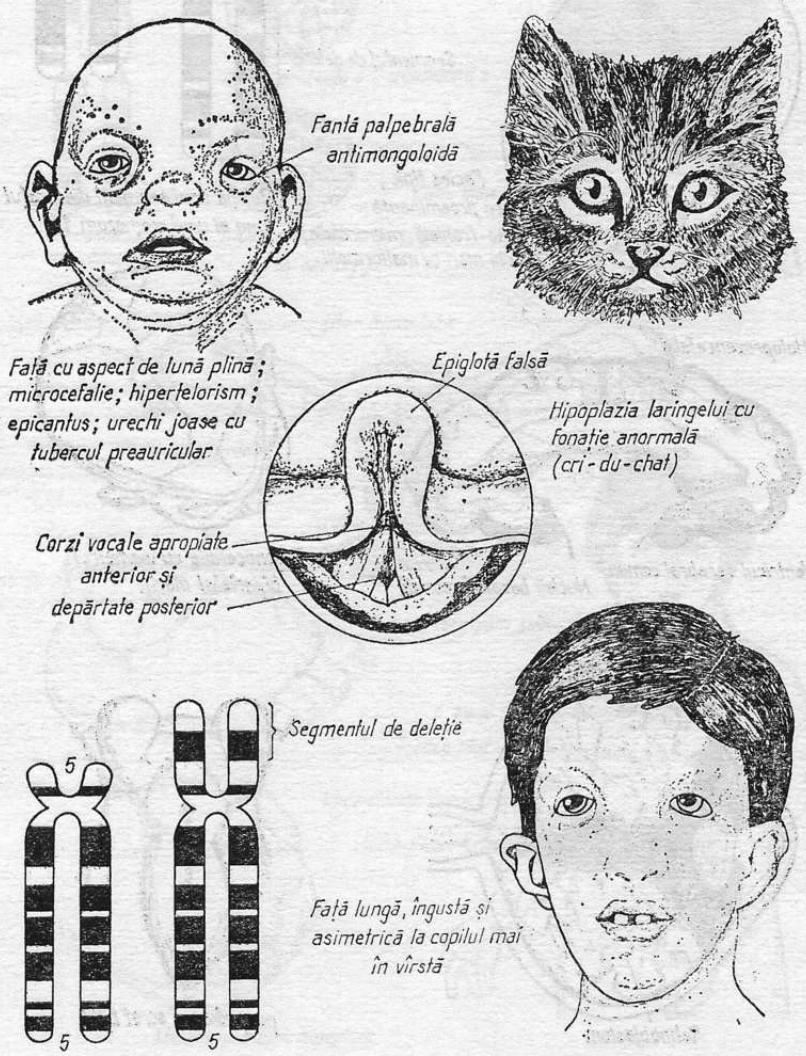


Fig. 175. — Deleția brațului scurt al cromozomului 5 (din Clinical Symposia, 1983).

Se întîlneşte cu *frecvenţa* de 0,4 : 1 000 naşteri, deoarece peste 90% din produşii de concepţie sînt eliminaţi prin avort spontan. *Etiopatogenic* se produce prin nondisjuncţia cromozomului X în cursul meiozei sau al unei mitoze şi, spre deosebire de trisomii, este frecvent întîlnit la mamele tinere. Există şi o incidenţă sezonieră deoarece majoritatea naşterilor cu acest sindrom au loc în lunile mai—octombrie.

Semnele caracteristice la *pubertate* şi *postpubertar* sînt reprezentate de întîrzierea maturării sexuale şi infantilismul organelor genitale interne şi externe, cu disgenezie ovariană şi infertilitate. Endocrin, ele se însoţesc de absenţa hormonilor estrogeni, creşterea FSH în sînge şi urină şi amenoree primară. *Nou-născuţii* sînt de greutate şi talie mică, prezintă edeme limfatice ale membrelor care dispar după primul şi al doilea an de viaţă. Pielea cefei în exces produce plici palmate sau *pterygium*

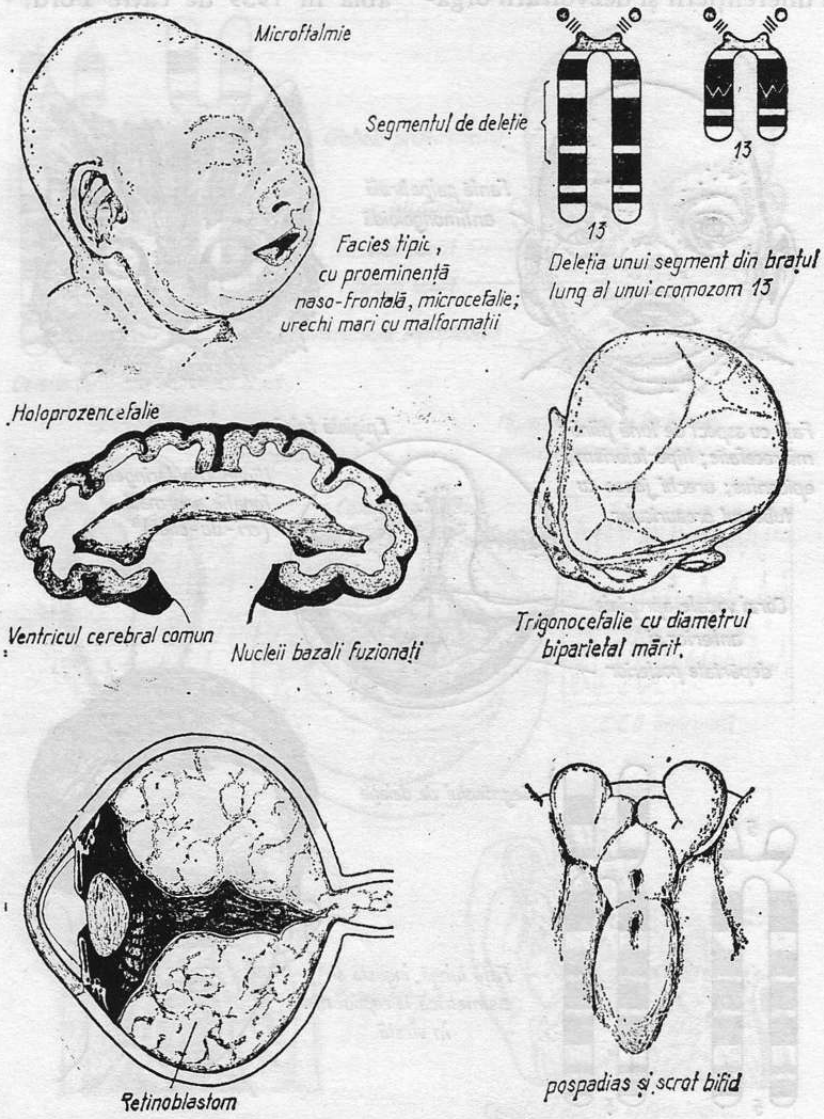


Fig. 176. — Deleţia braţului lung al cromozomului 13 (din Clinical Symposia CIBA, 1983).

colli. Toracele este lățit. Creșterea este lentă și deficitară, determină nanism armonios al fetelor cu acest sindrom. Malformațiile asociate pot fi: cardiace (frecvent coarctația aortei), ale organelor urinare, ca: rinichiul în potcoavă, hipoplazia renală, ureter bifid și altele. Dezvoltarea mentală este normală. Tratamentul la pubertate cu estrogeni și postpubertar cu estrogeni și progesteronă admnistrate clinic, ameliorează tulburările.

● **Sindromul triplo X** sau **trisomia X,** cu cariotipul 47, XXX, descris de Jacobs și colab., în 1959, este mai frecvent decît precedentul, avînd incidența de 1 : 1 000 din nou-născuții de sex feminin. În nucleul celulelor există doi corpusculi Barr. S-a arătat (pag. 253) că primul corpuscul Barr din nucleu corespunde normal celui de-al doilea cromozom X, inactivat din a 16-a zi după fecundație, fiind prezent la toate femeile. Cel de-al doilea corpuscul este determinat de inactivarea prin condensare a

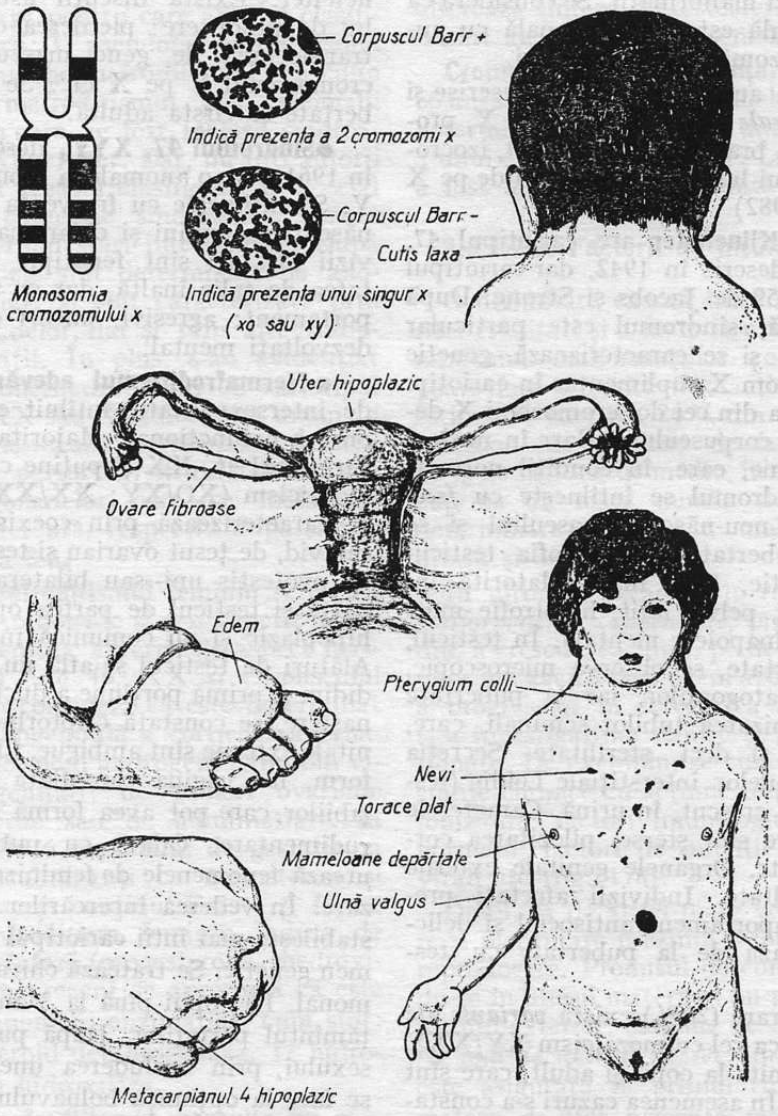


Fig. 177. — Sindromul Turner = monosomia X (din Clinical Symposia CIBA, 1983).

cromozomului X suplimentar sau al treilea X din cariotip. Organele genitale, pubertatea, fertilitatea, precum și dezvoltarea somatică nu sînt în general modificate. Singura modificare ar fi scăderea inteligenței în 2/3 din cazuri și unele malformații viscerale.

Există *constituții cu 48, XXXX* și *49, XXXXX*, descrise după 1961 și foarte rare, cu cîte 3, și respectiv, 4 corpusculi Barr. Femeile cu asemenea constituții se caracterizează în special prin întîrziere mentală, facies mongoloid și alte mici malformații. Se consideră că întîrzierea mentală este proporțională cu numărul de cromozomi X suplimentari.

Recent (1980), au început să fie descrise și *anomalii structurale ale cromozomului X*, produse prin deleția brațului lung și scurt, izocromozom al brațului lung și translocații de pe X pe autozomi (1982).

● **Sindromul Klinefelter** are cariotipul 47, XXY și a fost descris în 1942, dar cariotipul s-a stabilit în 1959 de Jacobs și Strong. După cum se constată, sindromul este particular *sexului masculin* și se caracterizează genetic printr-un cromozom X suplimentar în cariotip. Inactivarea unuia din cei doi cromozomi X determină apariția corpusculului Barr în nucleul celulelor masculine, care, în condiții normale este absent. Sindromul se întîlnește cu *frecvența* de 1:625 nou-născuți masculini și se manifestă la pubertate prin atrofia testiculelor, ginecomastie, talie înaltă datorită întîrzierii osificării, pelvis lățit, hipotrofie musculară și uneori înapoiere mentală. În testicul, înainte de pubertate, se observă microscopic, dispariția spermatogoniilor, iar la pubertate scleroza și hialinizarea tubilor seminali, care, ulterior, dispar și deci, sterilitate. Secreția scăzută și a celulelor interstițiale Leidig (testosteron) și FSH crescut, în urină. Caracterele sexuale secundare sînt șterse, pilozitatea corporală, redusă etc. Organele genitale externe sînt slab dezvoltate. Indivizii afectați prezintă uneori comportament antisocial și delicvență. Se tratează de la pubertate cu testosteron.

În cazuri mai rare (20%) există *variante* ale acestui sindrom, ca cel cu mozaicism XY/XXY sau XXYY întîlnite la copil și adult, care sînt mai puțin grave. În asemenea cazuri s-a constatat vîrsta avansată a mamei, boli autoimune în familie și sarcini gemelare repetate.

● **Sindromul Turner masculin (XY)** în care băieții prezintă semne anatomo-clinice asemănătoare cu cele din sindromul Turner la fete; constituția 48, XXXY asemănătoare cu sindromul Klinefelter sau cea 49, XXXXY, descrisă în 1960 de Fraccaro, Creșterea numărului de cromozomi X accentuează întîrzierea mentală.

● **Sindromul XX la bărbați,** cu cariotipul 46, XX descris în 1964 de La Chapelle se aseamănă cu semnele anatomo-clinice din sindromul Klinefelter. Există discuții asupra mecanismului de producere: pierderea cromozomului Y, translocarea de gene masculinizante de pe cromozomul Y pe X etc. Se manifestă la pubertate și vîrsta adultă.

● **Sindromul 47, XYY,** descris de Sandberg, în 1961, este o anomalie a cromozomului sexual Y. Se întîlnește cu frecvența de 1:1 000 nounăscuți masculini și chiar mai frecvent. Indivizii afectați sînt fenotipic normali, majoritatea de talie înaltă, dar cu tulburări de comportament: agresivi, uneori criminali și subdezvoltați mental.

● **Hermafroditismul adevărat** este o stare de intersexualitate, întîlnit extrem de rar la om și nefuncțional. Majoritatea cazurilor au cariotipul 46, XX și puține cu 46, XY sau cu mozaicism (XO/XY; XX/XXY/ XX/YY). El se caracterizează prin coexistența, la același individ, de țesut ovarian și testicular,sub formă de ovotestis uni- sau bilateral, ori ovar într-o parte și testicul de partea opusă. Uterul este hipoplazic și nu comunică inferior cu vagina. Alături de testicul se află un rudiment de epididim și primă porțiune a ductului deferent. La naștere, se constată criptorhidie. Organele genitale externe sînt ambigue. Clitorisul este peniform, iar vagina camuflată prin coalescența labiilor, care pot avea formă de burse scrotale rudimentare. Odată cu pubertatea se instaurează fenomenele de feminizare sau masculinizare. În vederea încercărilor de tratament se stabilește mai întîi cariotipul sexual, prin examen genetic. Se tratează chirurgical și apoi hormonal. La copiii pînă la 3 ani se cere consimțămîntul părinților. După pubertate, alegerea sexului, prin excluderea uneia dintre gonade, se face la opțiunea bolnavului, datorită implicațiilor morale și sociale care pot să apară. Excluderea operatorie a țesutului testicular sau

ovarian, schimbă constelația hormonală și definitivează unul din sexe. Totodată se practică, de la caz la caz, intervenții plastice și reparatorii.

● **Pseudohermafroditismul** este reprezentat de stări diferite de intersexualitate, mult mai frecvente la om, decît hermafroditismul adevărat. În general, acestea se caracterizează prin neconcordanța dintre gonade și organele genitale externe, care sînt ambigue. Într-un timp s-a considerat că majoritatea formelor de pseudohermafroditism sînt determinate de anomaliile cromozomiale, fapt pentru care au fost clasificate în 3 categorii: 1) pseudohermafroditismul feminin; 2) pseudohermafroditismul masculin și 3) pseudohermafroditismul prin anomalii cromozomiale, în care au fost incluse sindroamele Turner și Klinefelter. Dar, nu toți autorii sînt de acord cu această clasificare, în special cu cea de-a 3-a categorie, sindroamele Turner și Klinefelter nefiind stări intersexuale. După cum s-a arătat, ele sînt determinate de anomalii cromozomiale și sînt caracterizate prin hipofuncția gonadelor, dar și prin alte tulburări și malformații. În plus, s-au evidențiat forme de pseudohermafroditism cu cariotipul sexual normal, XX sau XY, deci fără anomalii cromozomiale, de cauză hormonală. Acestea sînt produse de perturbări în diferențierea și organogeneza gonadelor care se instalează după etapa indiferentă, respectiv după săptămînile a 7-a — a 8-a.

— **Pseudohermafroditismul feminin** se exprimă fenotipic prin gonade și sex genetic feminine și organe genitale externe de aspect masculin. Cariotipul este 46, XX și corpusculul Barr prezent. Se consideră că este determinat de hiperplazia congenitală a corticosuprarenalei cu exces de hormoni androgeni (sindrom virilizant adrenogenital); de tumori ovariene virilizante materne sau de administrare, la mamă, în primele 6 săptămîni de gestație, a hormonilor masculinizanți ca testosteron și alți produși cu acest conținut. Există și forme de pseudohermafroditism feminin induse de progestative de sinteză (progesteronă, medroxiprogesteronă). În prezent se apreciază că este determinat de anomalii enzimatice, cum sînt: 3 beta-hidroxisteroid dehidrogenaza, 11 hidroxilaza și 21 beta hidroxilaza.

— **Pseudohermafroditismul masculin** are particular gonade și sexul cromozomial masculine și organele genitale externe de aspect feminin. Cariotipul este 46, XY, dar include și unele forme produse de anomalii cromozomiale cu mozaicism (45, X/46, XY) și alte sindroame, dintre care, unele sînt intermediare. Cu frecvență mai mare se întîlnește *sindromul testiculului feminizant* (1:10 000), complet sau incomplet. Alte forme sînt: *pseudohermafroditismul cu hipospadias perineo-scrotal ereditar; disgenezia gonadală pură* etc. În determinismul pseudohermafroditismului masculin sînt incriminate, în prezent, deficiențe enzimatice, care alterează sinteza de testosteron, precum și tulburări ale receptorilor senisbili la testosteron.

Cromozomii și senescența. După vîrsta de 60 ani s-au constatat, la ambele sexe, aneuploidii determinate de pierderea din celulele somatice a unui cromozom X sau Y. La femei, pierderea a fost mai frecvent întîlnită decît la bărbați.

3.6.1.2.2. Factorii de mediu

O delimitare exactă între contribuția factorilor ereditari și a factorilor de mediu, în determinismul malformațiilor congenitale, nu se poate face datorită interacțiunii dintre ei. Se estimează că circa 20% din totalitatea malformațiilor sînt produse de factorii ereditari și 80% de factorii de mediu, în acest procent fiind cuprins un mare număr de malformații cu determinare mixtă sau multifactorială: ereditară și de peristază.

În ultimele decade este recunoscut că *rata malformațiilor congenitale*, prin factorii de mediu, a crescut, ea fiind, pe de o parte, atributul unor noi agenți teratogeni apăruți și, pe de alta, a progreselor în cercetarea lor experimentală și a investigațiilor clinice și paraclinice perfecționate. De exemplu, se cunosc peste 400 substanțe chimice cu acțiune teratogenă, radiațiile ionizante, factori imunologici, antimetaboliți, hormoni, factori de nutriție, agenți infecțioși virali etc (fig. 178).

Omul, ca de altfel toate vertebratele vivipare și placentare prezintă o formă superioară de reproducere. Produsul de concepție, dezvoltîndu-se în uterul matern și nu prin ouă depuse în mediul exterior, dispune de o mai bună *protecție față de agenții nocivi* din mediu. Protecția este asigurată în primul rînd de organismul matern, de uter, placentă, membranele fetale și lichidul amniotic.

Dar, protecția nu este completă. Agenții nocivi exogeni pot produce perturbări ale embriogenezei și dezvoltării fetale normale, acționînd în *fazele critice*, prin mai multe modalități și mecanisme: a) unii acționează *direct* asupra produsului de concepție, ca radiațiile ionizante și alți factori fizici; b) alții, prin *intermediul organismului matern* cu trecere transplacentară: substanțele chimice sau drogurile ingerate de mamă, hormonii administrați mamei în etapele inițiale ale gestației, unii agenți infecțioși și paraziți etc; c) factori teratogeni *aparținînd, oranismului matern:* diabetul mamei toxine microbiene, metaboliți și antimetaboliți, agenți imuni (anticorpii), hormonii materni, deficiențe de nutriție și alți agenți rezultați din afecțiuni materne; d) *factori regionali* ca: bridele amniotice, care, mecanic, produc amputații ale părților fetale, hidramniosul și oligoamniosul, antigenii trofoblastici etc.

Unii dintre factorii teratogeni de mediu, cum sînt cei fizici și chimici, determină *mutații* în fazele critice ale embriogenezei. Efectul acestor agenți mutageni exogeni este influențat de *genotip*. În celule pot să apară și *substanțe antimutagene*, cu tendință de reducerea ratei mutațiilor, fapt demonstrat la bacterii. Se cunosc și *factori radioprotectori*, cu efect de reparare și protecția celulelor împotriva radiațiilor ionizante. De asemenea, efectul unui agent teratogen de mediu poate fi anihilat de altul. Sau, un agent patogen poate să nu fie foarte nociv pentru mamă, ca virusul rubeolei, dar este foarte nociv pentru produsul de concepție, determinînd malformații grave. A devenit aproape clasic exemplul fenilcetonuriei materne. Dacă mama (homozigot pentru fenilcetonurie) nu se tratează printr-o dietă specială, în timpul gestației, fătul normal (heterozigot) suferă. Concentrația crescută de fenilalanină maternă este transportată și concentrată de placentă, încît în sîngele fetal atinge valori de două ori mai mari, fiind foarte toxică pentrufăt, fapt demonstrat experimental la maimuță. Acționînd în special asupra dezvoltării și creșterii sistemului nervos, cantitatea mare de fenilalanină, fetală, produce, de regulă, întîrziere mentală gravă a acestuia după naștere.

Consecințele acțiunii factorilor teratogeni de mediu pot fi: avortul spontan, resorbția embrionului în uter, implantațiile anormale, moartea fătului în uter, nașteri premature și numeroase *malformații congenitale*, diagnosticate la naștere sau după naștere.

Factorii teratogeni de mediu pot fi grupați în trei categorii mari: biologici, chimici și fizici.

1. **Factorii biologici.** Unii dintre aceștia sînt *generali* și alții *regionali*.

Vîrsta mamei este incriminată ca favorizantă în teratogeneză, atît pentru factorii genetici, cît și pentru cei de mediu. S-a constatat că, după 45 ani, riscul de malformații crește de peste 2 ori. Incidența mai mare după această vîrstă se asociază de regulă cu întîrziere mentală (sindromul Down) și hidrocefalie. Vîrsta avansată a tatălui se asociază frecvent cu mutații genice dominante, ca acondroplazia și uneori alte sindroame.

Ordinea nașterilor, atît la om cît și la alte mamifere, are semnificație, în sensul că malformații ca: anencefalia, spina bifida, luxația congenitală de șold, hipospadiasul sînt întîlnite mai frecvent la primii născuți, în comparație cu copiii din sarcinile ulterioare.

Factorii psihici, ca stres-ul matern, șocuri psihice, emoțiile, nu sînt considerați, în prezent, cu acțiune favorizantă directă și importantă. Uneori, ei pot interveni în etiologia malformațiilor indirect, prin descărcări hormonale neobișnuit de mari.

Factorii imunologici. Incompatibilitățile și conflictele imunologice din cursul sarcinii, pot produce: moartea embrionului în uter urmată de *avortul spontan* de cauză imună, de mecanisme încă neelucidate; *boala de subdezvoltare* sau boala avortonilor *(runt disease); gestozele tardive;* boala hemolitică a nou-născutului sau *eritroblastoza fetală* (vezi, pag. 275); *deficiențe imune*, care expun fătul la grave tulburări prin lipsă de apărare față de unele virusuri.

Boala de subdezvoltare, incomplet clarificată, poate apărea uneori după accidente traumatice, cu trecere de celule și țesuturi embrionare în organismul matern (Kadowaki și colab., (1965) și declanșarea reacției celulelor imunocompetente materne (reacția gazdă-contra grefă), sau prin trecerea transplacentară și în cantitate mare de limfocite materne în organismul fetal și alte cauze. Ea se însoțește de: aplazie medulară, depleție de țesut limfoid, histiocitoze, anemie și chiar moartea fătului în uter, urmată de avort spontan.

Autoanticorpii IgG ai mamelor cu afecțiuni autoimune străbat ușor placenta producînd tulburări ale dezvoltării normale. Un exemplu îl constituie autoanticorpii antitiroidieni și factorul tireotoxic, care determină la făt mixedemul. Cercetări experimentale au demonstrat că însăși *imunizările active materne* pot produce malformații congenitale.

Diabetul zaharat matern este considerat o importantă cauză de malformații congenitale. Nu se cunoaște însă mecanismul patogenic. S-a constatat că 2/3 din copiii cu mame diabetice, frecvent născuți prematur, sînt supraponderali, avînd peste 4 și chiar 5 kg. Efectul opus, cu nou-născuți subponderali și imaturi se întîlnește în 10—15% din cazuri. Uneori, există cantități mari de lichid amniotic, cordon ombilical voluminos, iar membranele fetale se rup prematur. În trimestrele 2 și 3 de gestație se poate produce moartea intrauterină a fătului. Malformațiile congenitale sînt de 3 ori mai frecvente decît la copiii cu mame nediabetice. Se întîlnesc: agenezii de sacru și coccis (lipsă de dezvoltare a extremității caudale), malformații renale pînă la agenezie, defecte de dezvoltare (hipoplazii) ale femurului, tibiei, fibulei, fisuri ale feței și malformații cardiace, frecvent defecte de sept interventricular.

Factorii de nutriție. Se afirmă că malnutriția nu condiționează în mod absolut anomaliile de dezvoltare și malformațiile congenitale. Murphy (1947), într-o statistică pe bază de investigații, arată că aproximativ 40% din mamele care au născut copii cu malformații, au suferit de malnutriție. Fenomenul a fost demonstrat și în lagărele de concentrare.

În acest context, un rol foarte important îl au *vitaminele*, care pot afecta embriogeneza normală, nu numai prin carențe, ci și prin hipervitaminoze. Datorită rolului în activitățile metabolice, ele au fost amplu studiate experimental, pentru unele fiind stabilite cu precizie fazele critice de acțiune, la animalele de laborator și ulterior la om. Fiind substanțe necesare metabolismului normal și creșterii, ele pot afecta direct celulele și țesuturile pe cale de diferențiere. Evans și Bishop au observat, încă în 1923, că trebuie să existe un factor accesor celor de nutriție, care favorizează sau, prin lipsă, poate să tulbure implantarea blastocistului și embriogeneza. Ulterior, s-a demonstrat că el este reprezentat de vitamina E, cu acțiune asupra deciduei și placentei. Giroud și Landauer, la embrioni de găină și mamifere, au arătat că lipsa acidului pantotenic, produce malformații ale sistemului nervos central și ochilor, iar a acidului folic, malformații nervoase și ale feței. Hipovitaminoza A acționează, în special, asupra vaselor și induce malformații ale sistemului urogenital, în timp ce hipervitaminoza A produce, la șobolan, malformații nervoase, gravă fiind anencefalia, hidramnios și malformații oculare. O acțiune specifică exercită vitamina B_2 asupra dezvoltării scheletului. Este bine cunoscut rolul hipovitaminozei D în determinismul rahitismului, așa cum vitamina C este indispensabilă metabolismului normal și creșterii. Dozele mari de vitamine D. produc stenoză aortică. Tot atît de importante sînt *calciul*, *fierul* și *fosforul*. Deficiența de *iod* constituie substratul cretinismului endemic.

Hipoxia, cu scăderea aportului de O_2 spre țesuturile embrionare, este un factor, metabolic ce tulbură dezvoltarea normală asemănător cu carențele de nutriție. Deseori, este dată ca exemplu, constatarea că, după ocuparea Perului de către spanioli, în capitala (Potasi) acestui stat, situată la altitudinea de 3960 m, femeile spaniole au născut abia după 53 ani primii copii viabili. Experimental, pe animale de laborator s-a demonstrat că ligatura arterei uterine la gestante sau introducerea lor în camere hipobare, în anumite etape ale embriogenezei, sînt urmate de malformații ale sistemului nervos central și, ulterior, ale scheletului. Degenhardt, la iepuri de casă, a produs, prin hipoxie, malformații ale coloanei vertebrale, iar Warkany, la gestante de șobolan, supuse la hipoxie, în zilele 13—14 de la fecundație, a obținut *palatoschizis*. La om, sensibil la hipoxie, au mare importanță cardiopatiile cianogene ale mamei, precum și stările de hipoxie prin tulburări circulatorii placentare, de cordon ombilical și alte cauze.

Agenții infecțioși, reprezentați de virusuri bacterii și paraziți, constituie o categorie însemnată de factori teratogeni, nu însă în totalitatea lor. Acționînd în fazele critice ale embriogenezei, ei determină multiple *malformații* și chiar *moartea* embrionului în uter. În perioada fetală produc *fetopatii* (fig. 178 A și B).

Virusul rubeolei, descoperit ca factor teratogen, în 1941 de Gregg, a fost primul care a

atras atenția asupra relației dintre infecții virale materne și malformații. S-a arătat că asupra mamei nu are consecințe grave, uneori putînd îmbrăca forme inaparente. Dar, acțiunea sa în săptămînile 3—6 ale embriogenezei, în 20% din cazuri determină: malformații oculare ca, microftalmie și cataractă, aceasta din urmă avînd faza critică cuprinsă între săptămînile a 5-a — a 6-a; surditate, prin distrugerea receptorului acustic (organul Corti); defecte dentare; frecvența malformațiilor cardiace; întîrziere în dezvoltarea somatică; întîrziere mentală prin leziuni ale sistemului nervos central și microcefalie. Virusul străbate placenta și în trimestrele 2 și 3 de gestație determină la făt afecțiuni osoase, encefalită, alte afecțiuni viscerale

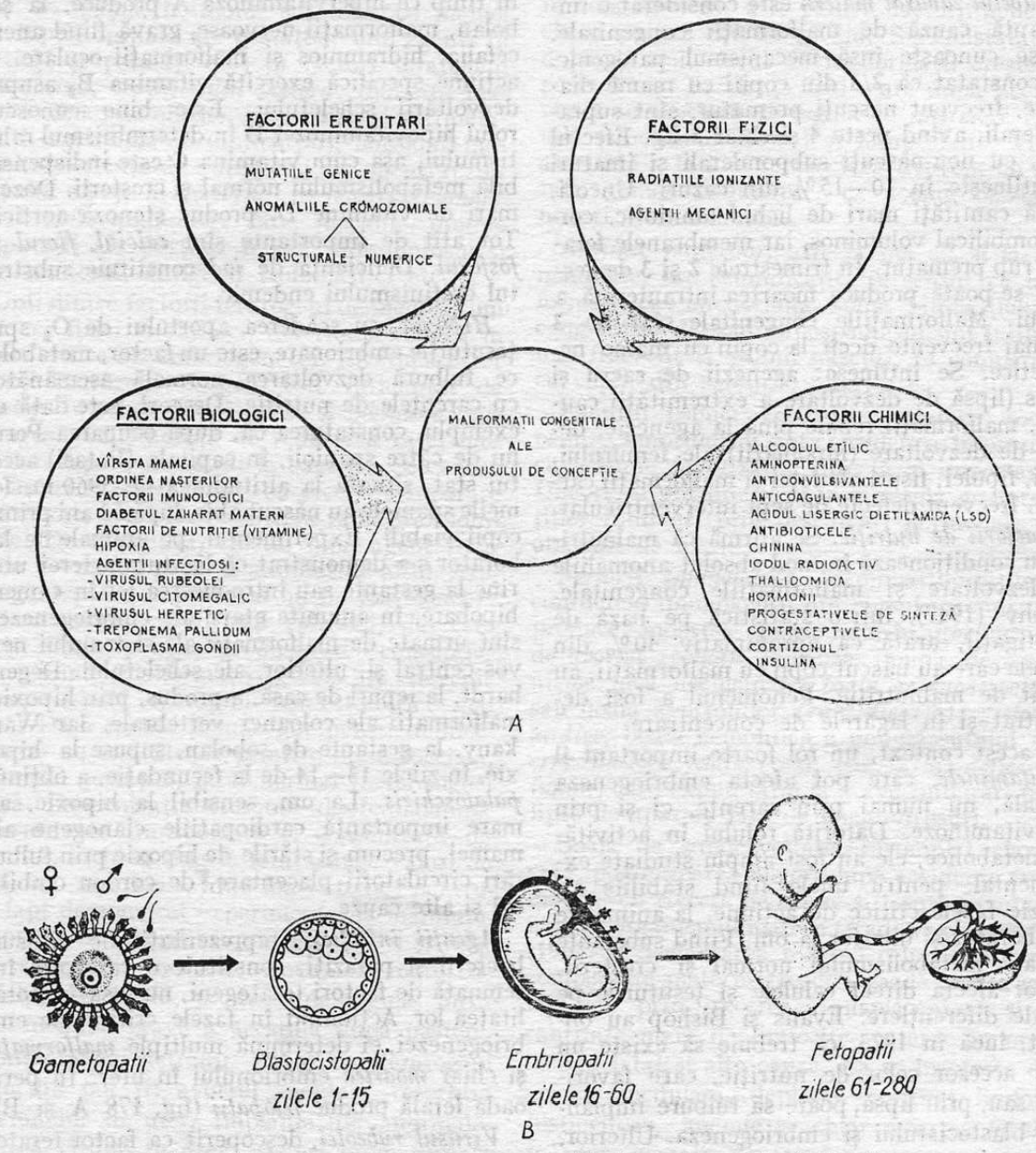


Fig. 178. — Factorii teratogeni — ereditari și de mediu (schemă).

sau fătul devine purtător al virusului, ceea ce necesită supravegherea postnatală.

Virusul citomegalic este un agent teratogen întîlnit cu o frecvență de 3—4% după unele statistici. Obișnuit, mama este purtătoarea unei infecții latente cu acest virus, care, prin acțiune asupra produsului de concepție, determină *boala incluziunilor citomegalice*, cu celule mărite de volum și incluziuni nucleare. În 20% din cazuri produce: microcefalie, cecitate prin corioretinite, calcificări cerebrale, surditate, hepatosplenomegalie. Frecvent, incluziunile sînt localizate la nivelul celulelor tubilor renali.

Virusul herpetic s-a constatat că produce microcefalie, calcificări cerebrale și corioretinită.

Este încă discutabil efectul teratogen al altor virusuri, ca: virusul rujeolei, gripei asiatice, parotiditei epidemice, poliomielitei, hepatitei epidemice și altele.

Treponema pallidum prezintă efecte grave în sifilisul primar. S-a arătat că ea poate străbate bariera placentară și timp de cîteva secole în urmă, sifilisul a fost considerat principalul agent teratogen, pentru multe malformații. *Treponema pallidum* produce: întîrziere mentală prin leziuni nervoase, hidrocefalie, hipognatism, dinții Hutchinson, *cheiloschizis* și *palatoschizis*, hepatosplenomegalie etc. În prezent, datorită posibilităților de tratament riscul infecției luetice în producerea malformațiilor congenitale a scăzut.

Toxoplasma gondii, un parazit din carnea de oaie și porc ingerată fără a fi bine pregătită, determină, la gestante, boala numită *toxoplasmoză*. Infestarea gravidei trece deseori neobservată. Parazitul străbate placenta și este agent teratogen. În etapele timpurii ale embriogenezei determină avorturi spontane. De asemenea, produce: hidrocefalie și întîrziere mentală, microftalmie, corioretinite, tulburări vizuale, surditate, calcificări cerebrale etc. Diagnosticul toxoplasmozei se pune prin teste de laborator și există actualmente posibilități de tratament al afecțiunii.

2. **Factorii chimici.** S-a amintit că pînă în prezent, prin observații accidentale și îndeosebi prin cercetări experimentale, s-a ajuns la cunoașterea a peste 400 substanțe chimice cu acțiune teratogenă. Dar nu toate din cele studiate pe animale de laborator au același efect la om, la care se consideră că malformațiile induse chimic reprezintă 2—3% din totalitatea lor. Substanțele chimice pot contamina *alimentele*, în timp ce altele sînt folosite ca *medicamente* sau *droguri*, fapt ce ridică însemnate probleme de profilaxie. Malformațiile congenitale induse de droguri, pot fi considerate o parte a *patologiei iatrogene*. În paginile precedente s-a analizat efectul thalidomidei. O altă observație accidentală a fost cea din Japonia, privind compușii organici de mercur. Deversați în apele golfului Minimata, aceștia au fost ingerați de pești. Gestantele care au consumat pește contaminat, au dat naștere la copii cu malformații ale feței, dentare, urechilor, leziuni nervoase cerebrale etc. Așa a fost descrisă „boala Minimata".

Substanțele chimice străbat placenta, iar acțiunea lor toxică și gravitatea malformațiilor depinde de faza critică a embriogenezei, în care acționează. Unele sînt metabolizate în organismul matern și pe cale sanguină ajung în contact cu produsul de concepție, altele continuă metabolizarea în organismul fetal pe care-l alterează. Există substanțe chimice care produc *avorturi spontane*, iar altele, *mutații* și diverse tipuri de *malformații congenitale*. În cele ce urmează se vor prezenta cîteva din substanțele și drogurile mai bine cunoscute ca agenți teratogeni.

— *Alcoolul etilic*, consumat de gravide, produce: întîrzierea creșterii intrauterine; microcefalie; întîrziere mentală și tulburări de comportament; malformații ale feței și ochilor; anomalii articulare; toate acestea constituie „sindromul alcoolic fetal".

— *Aminopterina*, antagonist al acidului folic, este un *citostatic* ce determină: malformații ale sistemului nervos central, frecvent anencefalie, întîrzierea creșterii somatice și malformații ale scheletului; hidrocefalie; meningocel și avort. *Methotrexatul, busulfanul, ciclofosfamida*, ca și alte citostatice, sînt teratogene prin acțiunea lor antimitotică.

— *Anticonvulsivantele* (antiepileptice) ca *trimetadionul* și *parametadionul* produc: întîrzierea creșterii intrauterine; *palatoschizis* și fisuri ale feței; hipo- și aplazii osoase, frecvent hipoplazii ale falangelor. *Hidantoina* deter-

mină: microcefalie, întîrzierea creşterii, persistenţa suturii metopice, întîrziere mentală ptoză palpebrală, hernii diafragmatice, hipoplazii falangiene şi alte hernii. *Valporatul de sodiu* produce aplazii şi hipoplazii osoase, frecvent spina bifida. Singurul antiepileptic fără efecte nocive este *fenobarbitalul.*

— *Anticoagulantele,* ca dicumarolul şi warfarinul, determină hemoragii fetale şi moartea fătului în uter, întîrziere mentală; microcefalie; microftalmie. Heparina nu are efect teratogen.

— *Acidul lisergic dietilamida* (LSD), din grupa drogurilor psihotrope, are acţiune teratogenă, producînd malformaţii ale membrelor. Nociv este şi diazepamul.

— *Antibioticele,* cu excepţia tetraciclinei şi streptomicinei, nu sînt în general vătămătoare. *Tetraciclina* acţionează în regiuni de calcificare activă a oaselor şi poate produce tulburări în dezvoltarea smalţului dentar sau a membrelor şi cataractă. *Streptomicina* produce leziuni ale nervului acustic.

— *Chinina* determină avort şi surditate prin leziuni ale nervului acustic.

— *Iodul radioactiv* produce distrofie tiroidiană, iar iodura de potasiu, guşă.

— *Thalidomida* induce îndeosebi malformaţii ale membrelor (focomelie, micromelie, ectromelie etc.), la care se adaugă cele cardiace şi ale tubului digestiv.

— *Hormonii,* îndeosebi cei sexuali, administraţi gravidelor în cursul embriogenezei, pot avea efecte teratogene.

În acest sens este certă acţiunea *dietilstilbestrolului.* Administrat în scopul prevenirii avortului, după observaţii îndelungate, s-a constatat că produce masculinizarea feţilor de sex feminin şi creşterea ratei malformaţiilor uterine. La feţii de sex masculin influenţează organogeneza testiculului, urmată ulterior de oligospermie şi determină criptorhidie. Toate acestea au dus la scoaterea sa din arsenalul terapeutic. Fenomene de feminizare a feţilor feminini şi organe genitale externe ambigue, cu hipertrofia clitorisului şi fuziunea labiilor produce şi *testosteronul.*

— *Progestativele de sinteză,* în experimente pe şobolan, iar la om folosite tot în prevenirea avorturilor, produc malformaţii. *Ethisteronul* şi *norethisteronul,* administrate după ziua a 45-a dau fenomene de masculinizare. Experimental, s-au observat malformaţii nervoase, spina bifida şi hernii cu localizări diverse la *acetoxiprogesteronă* (scoasă din uz) şi chiar *medroxiprogesteronă* în doze crescute şi nejudicios administrată.

— *Contraceptivele* provoacă, în etapele timpurii de gestaţie: malformaţii cardiace, renale, osoase, malformaţii ale membrelor etc.

— *Cortizonul,* s-a constatat experimental, împiedică fuziunea mugurilor palatini, determinînd *palatoschizis.* Mai poate produce malformaţii cardiovasculare, naşteri premature şi chiar avorturi.

— *Insulina,* în doze mici, poate avea efecte nocive sau, prin şoc hipoglicemic, determină moartea fătului în uter.

— *Hormonii hipofizari* nu au efecte teratogene.

3. **Factorii fizici** sînt reprezentaţi îndeosebi de *radiaţii* şi de *agenţi mecanici,* cu acţiune regională directă.

Radiaţiile cu acţiune nocivă sînt: razele X (Röntgen), razele ultraviolete, razele gama şi radiaţiile ionizante. În funcţie de doză, rată şi durată de expunere, radiaţiile pot produce: a) moarte celulară şi avort; b) mutaţii genice şi cromozomiale, care, dacă afectează celulele sexuale, se transmit în continuare la descendenţi şi c) malformaţii de diverse tipuri, severe fiind cele asupra sistemului nervos central.

Experimental, s-a arătat recent (1979) că, frecvenţa anomaliilor cromozomiale induse de razele X scade sub influenţa compuşilor organici, ce conţin gruparea —SH, ca: cisteina, cistina, glutathionul, acidul giberelic şi thioglicolul, aceste substanţe fiind *radioprotectoare,*

Doza exactă la om nu este bine precizată. Pentru razele X şi izotopii radioactivi există părerea că la gravide pot fi nocive, dacă depăşesc 0,5 rad (1 rad = 1 000 milirad). De aceea, se recomandă evitarea explorărilor în scop diag-

nostic, iar cînd sînt indispensabile, să nu depășească această doză.

Malformațiile induse de iradiere sînt de tipul microcefalie cu întîrziere mentală gravă, spina bifida, malformații ale feței, viscerale și osoase. Iradierile, după explozia bombelor atomice de la Hiroshima și Nagasaki au demonstrat, după cum s-a amintit, că: 28% din gravide au avortat; 25% din copii, viabili la naștere, au decedat în primul an de viață și 25% din cei care au supraviețuit au prezentat malformații severe ale sistemului nervos central, microcefalie, înapoiere mentală sau malformații viscerale. Variabilitatea este dată de doză și faza critică a embriogenezei.

Agentii mecanici regionali acționează direct asupra uterului și produsului de concepție. Tot în această categorie sînt incluse modificările cantitative de lichid amniotic, în hidramnios și oligoamnios, însoțite de malformații. La fel coalescențele și bridele amniotice, care pot produce amputații mecanice ale membrelor și alte tulburări de dezvoltare intrauterină.

3.7. ORGANOGENEZA APARATULUI LOCOMOTOR

Organele aparatului locomotor, reprezentate de **oase, articulații, mușchii scheletici** (striați) și anexele lor conjunctive sînt organe de *origine mezodermală* și formează partea somatică a corpului uman. Ele se dezvoltă din mezodermul segmentat al *somitelor* și din lama parietală a mezodermului lateral, nesegmentat, cunoscută clasic sub numele de *somatopleură* (vezi, „dezvoltarea mezodermului intraembrionar", pag. 156; 171—175).

Celulele mezodermale embrionare, din punct de vedere al posibilității de diferențiere, sînt *celule pluripotente*. În pereții somitelor și somatopleură ele au inițial dispoziție *epitelială*. Ulterior, cînd încep să se diferențieze unele dintre ele devin **celule mezenchimale,** de formă stelată, ale căror prelungiri se anastomozează formînd o rețea tridimensională. În ochiurile rețelei se află *substanța intercelulară*, amorfă. Odată cu acest proces, celulele mezenchimale părăsesc locul de origine. Unele dintre ele *migrează* spre notocord și tubul neural, altele pătrund din somatopleură în mugurii membrelor, iar la nivelul extremității cefalice dau naștere mezenchimului difuz al capului. Celulele mezenchimale formează schița primară, mezenchimală, a primordiilor *oaselor* și *articulațiilor* scheletului axial al trunchiului, membrelor și capului, precum și *dermul* învelișului tegumentar al corpului. Altă categorie de celule mezodermale se diferențiază în *mioblaste* și dau naștere musculaturii somatice (scheletice) a corpului.

3.7.1. DEZVOLTAREA SCHELETULUI

Proc sul de formare a țesutului osos, din structura oaselor, poartă numele de *osteogeneză*.

3.7.1.1. Osteogeneza *(Osteogenesis)*

Formarea și creșterea oaselor sau *osteogeneza* este de două tipuri. O categorie de oase ale scheletului iau naștere direct din mezenchim, prin *osificare* sau *osteogeneză desmală*, de unde și denumirea lor de *oase de membrană* sau de *investiție*. A doua categorie, cuprinzînd cele mai multe oase ale scheletului, are la bază formarea țesutului osos prin *osificare* sau *osteogeneză encondrală*, oasele astfel formate fiind numite și *oase de substituție*. Caracteristic acestui al doilea tip este faptul că, după primul stadiu, *mezenchimal*, piesele scheletice trec printr-un stadiu intermediar, *cartilaginos*, iar ulterior modelele cartilaginoase sînt înlocuite de *țesutul osos*. Formarea pieselor scheletice cartilaginoase care alcătuiesc *scehelet primordial*, se realizează prin procesul complex de *condrogeneză*.

Condrogeneza *(Chondrogenesis)* începe în săptămîna a 5-a de viață intrauterină în *centrii de condrificare*, ce apar în *blastemul mezenchimal*, acesta reprezentînd schița conjunctivă a unui viitor os. Într-un prim stadiu, numit și *stadiul procondral*, celulele mezenchimale își pierd prelungirile, devin sferice și se așează în grupuri, formînd *blastemul cartilaginos*. Totodată, celulele încep să producă substanță intercelulară în cantități mari, bogată în complexe proteice și mucopolizaharidice. În stadiul următor sau *protocondral*, în substanța fundamentală se depun condroitin-sulfați. Celulele sînt așezate în *lacune* a căror periferie mai densă a fost descrisă clasic drept o capsulă, ce înconjură una sau mai multe celule, infirmată elec-

tronomicroscopic. Celulele tinere astfel diferențiate se numesc *condroblaști*. Ultima etapă a condrogenezei sau *stadiul metacondral* se caracterizează prin apariția fibrelor colagene și elastice în substanță fundamentală. Cu izotopi radioactivi s-a demonstrat că matricea și fibrilele din substanța intercelulară sînt sintetizate în citoplasma condrocitelor. În funcție de constituienții săi, țesutul cartilaginos, rezistent la presiunile mecanice și forțele de forfecare, poate fi de trei feluri: *hialin, fibrocartilaginos* și *elastic*. Piesele scheletice cartilaginoase, din etapa embrionară, sînt formate din țesut cartilaginos hialin, numit astfel pentru aspectul său translucid (*hyalos* = sticlă). Modelele cartilaginoase ale viitoarelor oase, prezintă în interior o *creștere interstițială*, caracterizată prin mitoza condroblaștilor și secreția de noi cantități de matrice. La periferia lor, prin condensarea mezenchimului, se formează *pericondrul (Perichondrium)*, al cărui strat profund este *condrogenetic*. În el se diferențiază noi celule cartilaginoase, care secretă matrice, producînd creșterea în grosime a cartilajului, numită *creștere apozițională*. În săptămînile a 7-a — a 8-a de viață intrauterină, toate piesele scheletului trunchiului și membrelor sînt cartilaginoase, cu excepția părții mijlocii a claviculei, care se formează prin osificare desmală. Prezența *scheletului cartilaginos* într-un anumit timp al ontogenezei este necesară, deoarece în comparație cu scheletul osos, el *crește mai repede*, deci sincron cu creșterea mușchiului și a altor organe ale corpului embrionar. Cartilajul nu are vase sanguine și se hrănește prin *imbibiție*. Fac excepție cartilajul tumoral și cartilajele de creștere, care posedă vase. Dat fiind tipul de hrană prin imbibiție, fragmente de cartilaj rupte, lăsate în cavitatea articulară, nu regenerează de aceea ele trebuie extrase pe cale chirurgicală.

● **Osteogeneza desmală** sau **membranoasă** *(Osteogenesis membranacea)* începe înaintea celei encondrale, în săptămîna a 6-a intrauterină. Prin ea se formează oasele late ale neurocraniului, ca: parietalul, frontalul, partea scuamoasă și timpanică a temporalului, partea superioară a scuamei occipitalului, lama medială a apofizei pterigoide, lama orbitală a etmoidului, oasele nazale, lacrimalul, vomerul, precum și oasele feței: maxila, mandibula, osul zigomatic, osul palatin și procesul anterior al ciocanului.

Oasele de membrană străbat, în dezvoltarea lor, două stadii. Primul este stadiul de *blastem mezenchimal*, în care se produce condensarea mezenchimului, formînd schița conjunctivă a viitorului os, în care se află o foarte bogată *rețea vasculară*. În acest tipar membranos apar *centrii de osificare (Centrum ossificationis)* (fig. 179). Celulele mezenchimale cu o bogată activitate metabolică se diferențiază devenind *osteoblaști*, care, în al doilea stadiu al osteogenezei încep formarea de țesut osos sau a **osului primar.** Osteoblaștii se dispun în grupuri în lungul mănunchiurilor de fibre colagene și încep să secrete *matricea organică* a osului sau *osteoidului*. La nivelul matricei organice, în faza de mineralizare, se depune *fosfatul tricalcic coloidal*. Depozitarea calciului se face prin intervenția enzimatică a *fosfatazelor*, care eliberează fosforul necesar formării fosfatului tricalcic. Osteoblastele încorporate în lacunele substanței osoase devin *osteoctie*, iar insulele de os astfel formate, poartă numele de spiculi. Într-un centru de osificare există numeroși spiculi și din fuziunea lor iau naștere *trabeculele* țesutului spongios al osului de membrană primar. Direcția de formare a țesutului osos este *radiară*, pornind din centrul de osificare spre periferie. La oasele neurocraniului, *zonele de creștere* sînt reprezentate de *fontanele* și *regiunile suturilor*. În tot acest timp, noi celule mezenchimale se transformă în osteoblaști. Aproape odată cu osificarea primară și formarea de os brut, începe **osificarea secundară,** care, prin procese de remaniere și distrugere cu ajutorul *osteoclastelor*, reorganizează și modelează osul, transformîndu-l în *os funcțional* sau *definitiv*, adaptat la rezistență. Acestea sînt procese complexe de *osteoliză* și *osteoclazie*, în care, pe lîngă factorii mecanici și chimici, intervine parathormonul, acidoza, hiperemia etc. Concomitent, pe ambele fețe ale osului, sub periost și endost, osteoblastele formează țesutul osos compact al *lamelor, externă* și *internă*, între care se află țesutul spongios sau *diploia*. În diploie, țesutul mezenchimal dă naștere *măduvei roșii*, cu funcții hematopoietice.

Creșterea oaselor de membrană este *apozițională*.

Osteogeneza encondrală *(Osteogenesis cartilaginea)* sau *osificarea encondrală* reprezintă mo-

dul de formare a tuturor oaselor scheletului trunchiului și membrelor, cu excepția părții mijlocii a claviculei, care se osifică desmal. Ea începe în săptămînile a 7-a — a 9-a de viață intrauterină, cu variabilitate de la un os la altul și în funcție de sex. La sexul feminin, osificarea începe mai timpuriu decît la cel masculin și se termină mai devreme. Formarea de os are loc în *centrii de osificare primari* din diafize, iar după naștere în *centrii secundari* ai epifizelor și la nivelul *cartilajului epifizar* sau *de creștere* de la nivelul *metafizei* (fig. 180).

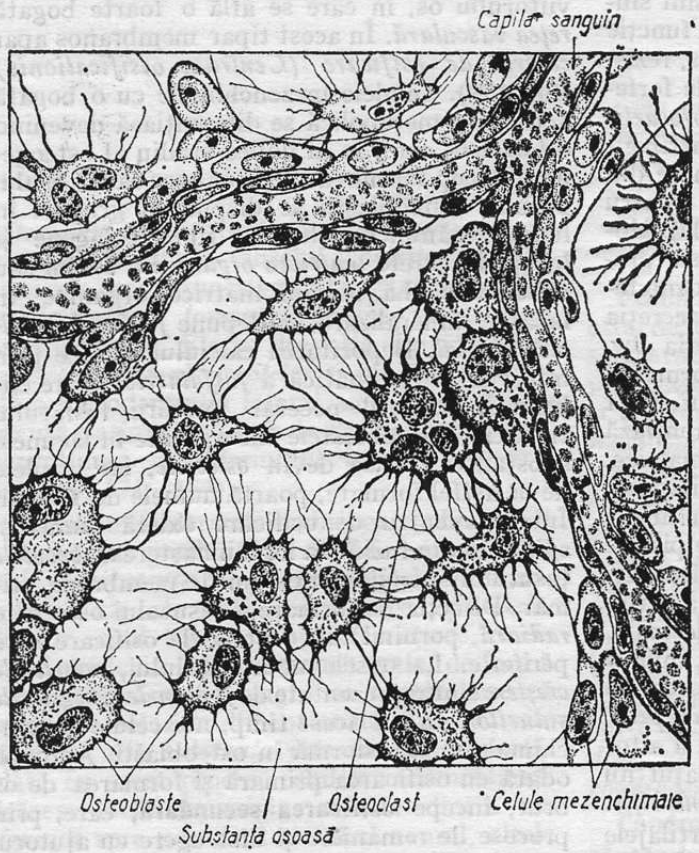


Fig. 179. — Osteogeneza desmală la nivelul oaselor late ale craniului (din Benninghoff, după Krompecher).

Procesul începe cu hipertrofierea condrocitelor, a căror citoplasmă înmagazinează cantități mari de glicogen și se vacuolizează. Concomitent, matricea cartilajului hialin se calcifică, fapt care împiedică hrănirea prin imbibiție a condrocitelor și ca urmare celulele cartilaginoase degenerează. Odată cu aceste transformări din *centrul diafizei cartilaginoase* și chiar precedîndu-le, pericondrul regiunii mijlocii a diafizei, capătă proprietăți osteogene, devenind *periost (Periosteum)*. Celulele stratului său profund se transformă în *osteoblaste* și produc rapid un strat de os compact, de natură *membranoasă* sau *periostal*, ce înconjură ca un cilindru diafiza. De menționat că acest strat osos nu înlocuiește cartilajul, ci s-a format *de novo*, iar prezența sa împiedică hrana condrocitelor din cartilajul subjacent, care încep să degenereze. Condrocitele, pe cale de degenerare, resorb matricea cartilaginoasă din jurul lor, încît lărgesc *lacunele* sau cavitățile în care se află. În paralel cu aceste procese, din periost pleacă *muguri conjunctivo-vasculari* cu rol osteogen care străbătînd cavitățile formate de *osteoclaste* în osul periferic și matricea cartilaginoasă calcificată, ajung pînă în centrul diafizar. Unele dintre celulele mezenchimale care însoțesc mugurii vasculari devin *condroclaste* iar altele *osteoblaste*. Condroclastele distrug matricea cartilaginoasă calcificată și formează numeroase *lacune* care vor fi umplute cu *mugurii vasculari osteogeni*. Osteoblastele se dispun în lungul traveelor cartilaginoase calcificate și încep să depună la nivelul acestora straturi de țesut osos. Această regiune reprezintă *centrul de osificare primar* de unde formarea de os înaintează către extremitățile diafizei. Osul este spongios și în spațiile dintre trabecule mezenchimul dă naștere *măduvei osoase primare*. Ulterior, prin acțiunea osteoclastelor el se reorganizează, iar central se formează *canalul* sau *cavitatea medulară*. După luna a 5-a intrauterină mezenchimul va forma *măduva osoasă secundară*, cu rol hematopoietic.

Centrii de osificare epifizari sau *secundari*, cu excepția epifizei distale a femurului și proximale a tibiei, apar la vîrste diferite după naștere. În centrii de osificare, producerea de os se aseamănă cu cea din centrii diafizari, cu deosebire că la acest nivel creșterea osului este *radiară*. Totodată, în regiunea *cartilajului articular*, unde nu există pericondru, nu se

formează os membranos sau periostal, ca în jurul diafizei (fig. 181).

În *perioada de creştere* a oaselor, respectiv pînă la vîrsta de 20—21 de ani la sexul feminin şi 22—24 ani la cel masculin, în regiunea metafizei se află *cartilajul epifizar (Cartilago epiphysialis)*, numit şi *cartilaj de creştere*. La nivelul său, începînd dinspre epifiză către diafiză, se disting cinci zone:

a) *Zona cartilajului hialin*, fără modificări ale condrocitelor.

b) *Zona proliferativă*, în care condrocitele se divid şi se dispun în coloane sau în serie, paralel cu axul lung al osului.

c) *Zona cartilajului hipertrofic*, cu condrocite mari şi glicogen abundent în citoplasmă; în matrice au loc fenomene de resorbţie, iar din matricea resorbită în cea mai mare parte, rămîn doar septuri subţiri, intercelulare.

d) *Zona cartilajului calcificat* în care septurile intercelulare ale matricei s-au calcificat.

e) *Zona de osificare*, la nivelul căreia osteoblastele au format *osul encondral*, ele devenind *osteocite*.

Originea osteoblastelor este din celule mezenchimale, care au ajuns în această zonă împreună cu mugurii vasculari din periost. Există ipoteza că osteoblastele pot lua naştere şi din *celulele endoteliale* capilare (Trueta).

Creşterea osului în grosime se realizează *subperiostal*.

Osul encondral, astfel format, trece şi el prin faza de *remaniere şi reorganizare* sau a osificării secundare, condiţionată de *solicitările funcţionale*, fără a pierde din vedere că dezvoltarea şi structura sa sînt determinate genetic. Acum se formează *osteoanele* şi *compacta*, definitive, iar structurile osoase pentru a rezista la presiune şi la forţele de forfecare, se înscriu pe liniile de efort principal.

Refacerea oaselor după fractură are la bază procese de osteogeneză desmală şi encondrală, prin care se formează **calusul.** Ruperea vaselor în focarul de fractură produce hemoragie şi cheaguri sanguine, însoţite de distrugerea matricei şi a celulelor osoase, care, în procesul de refacere sînt resorbite. În acest timp, din periost şi endost, ţesutul conjunctiv cu fibroblaste şi capilarele sanguine, proliferează şi invadează focarul de fractură, dînd naştere

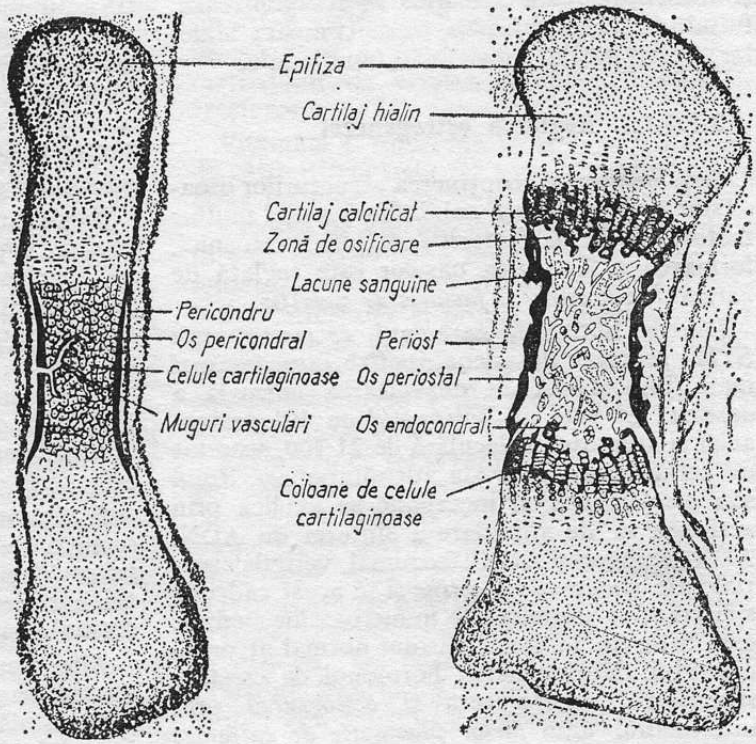


Fig. 180. — Stadii de osificare ale diafizei oaselor lungi prin osteogeneză encondrală (după Stratz).

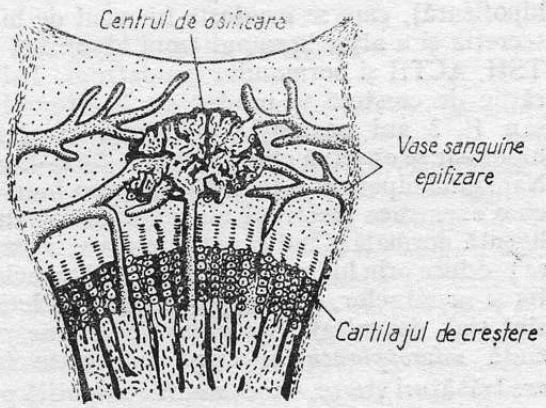


Fig. 181 — Centrul de osificare epifizar şi cartilajul de creştere.

țesutului de granulație, numit și *procalus*. Acest țesut se va transforma inițial în mici fragmente de *țesut cartilaginos*, care, prin activitatea osteoblastelor, vor fi înlocuite de țesutul osos spongios al *calusului temporar*. La periferie se va forma os membranos. Ulterior, prin osteoclazie și resorbție, osul spongios se reorganizează, formînd *calusul definitiv*, cu os compact lamelar, rezistent la solicitările funcționale.

3.7.1.1.1. Reglarea osteogenezei

Osteogeneza și menținerea structurilor osoase sînt în permanență sub influența mai multor factori. Pe lîngă factorii funcționali mecanici, formarea și creșterea oaselor este reglată de *hormoni*, *vitamine* și *factorii de nutriție*.

Dintre **hormoni,** *hormonul de creștere* sau STH, secretat de adenohipofiză, are cea mai mare importanță în dezvoltarea normală a oaselor. El este un *polipeptid* cu 191 aminoacizi și greutate moleculară de 21 700, secretat de celulele acidofile ale adenohipofizei. Rolul său *morfogenetic* și metabolic se explică prin acțiunea sa de stimulare a sintezei de ADN, ADN-mesager și ADN-ribozomal, verigile esențiale ale *sintezei de proteine* și în acest cadru a substratelor proteice ale numeroaselor enzime, care intervin în metabolismul normal al organismului. Morfogenetic, hormonul de creștere stimulează *condrogeneza* și *osteogeneza* prin intermediul unui *factor plasmatic de sulfatare* numit **somatomedin.** Somatomedinul este un *intermediar* obligator în acțiunea STH asupra *cartilajelor de creștere*. Scăderea secreției de STH produce **nanismul hipofizar** *(microsomia* hipofizară), care se însoțește frecvent de hiposecreția și a altor hormoni tropi hipofizari ca, TSH, ACTH și hormonilor gondatropi. Tulburările de creștere se produc după cîteva luni sau 1—2 ani postnatal, de aceea nanismul hipofizar se observă clinic la vîrsta de 2—3 ani. Nanismul hipofizar este de *tip armonic*, indivizii cu o asemenea afecțiune au capul mic și inteligență normală. Cînd capul este mare, aceasta se produce prin hidrocefalie. Scheletul trunchiului și membrelor, ca și musculatura scheletică, sînt slab dezvoltate, iar organele interne prezintă *microsplanchnie*. După pubertate fața are trăsături șterse, vocea rămîne infantilă prin lipsa de dezvoltare normală a laringelui și pielea este fină. Bolnavii nanici hipofizari prezintă semne de *senescență infantilă*. Cînd se asociază secreția de hormoni gonadotropi, *caracterele sexuale primare* și *secundare* sînt slab reprezentate și necorespunzătoare vîrstei. Pubertatea poate lipsi sau este incompletă și tîrzie. Nanismul hipofizar, ca și nano-infantilismul pot fi produse și de *craniofaringioame*. Acestea sînt resturi ale ductului și sacului hipofizar (punga Rathke), din perioada dezvoltării adenohipofizei. De asemenea, există *nanism prin deficit de somatomedin*.

Tot legate de hormonul de creștere sînt și *nanismele genetice*.

Nanismul primordial dă naștere *pigmeilor*, la care, copiii la naștere au greutate mică sau se nasc prematuri. Ei rămîn mici, probabil prin deficit izolat de STH și se maturizează în timpul adolescenței, devenind „adulți în miniatură".

Nanismul hipofizar genetic familial se produce prin deficit izolat de STH, datorită unor mutații genice care inhibă secreția de STH, ori acesta este inactiv biologic sau anormal.

Sindromul Turner se caracterizează prin secreția de STH normală, *lipsind receptivitatea cartilajului de creștere* față de acțiunea acestui hormon. Nanismul se întîlnește și în **sindromul Down** (mongolism).

Alte tipuri sînt reprezentate de **nanismele osoase,** caracterizate prin lipsa ereditară sau congenitală de receptivitate a cartilajelor epifizare și țesuturilor la stimulii de creștere ai STH, determinînd *condrodistrofiile*. Dintre acestea, **acondroplazia** constituie forma cea mai gravă. La indivizii cu o asemenea afecțiune, capul și trunchiul au mărimea normală, iar membrele scurte. Inteligența și sexualitatea nu sînt alterate. Deficiența de creștere interesează cartilajele epifizare ale oaselor lungi.

Hipersecreția de STH înainte de pubertate determină **gigantismul** (macrosomia hipofizară), caracterizat prin creșterea pronunțată a corpului în lungime. La adult, hipersecreția acestui hormon produce **acromegalia.** Ea se caracterizează prin hipertrofia extremităților (cu nasul și buzele îngroșate), deformări ale feței prin creșterea ramurii mandibulei, îngroșarea oaselor lungi și scurte (degetele în formă de bețe de tobă), macroglasie etc. Ambele afecțiuni au drept cauză *adenomele eozinofile* ale adenohipofizei.

Conținutul în calciu al oaselor, reprezentînd 99% din calciul total din organism, este reglat de acțiunea *hormonului paratiroidian* și a *calcitoninei*, secretată de celulele C ale tiroidei.

Parathormonul stimulează creșterea numărului osteoclastelor în matricea osoasă și prin acestea intervine în mobilizarea calciului în oase. **Calcitonina** are acțiune opusă, ea împiedică resorbția calciului din matricea osoasă și eliberarea lui în sînge.

Insuficiența congenitală a secreției de **hormoni tiroidieni** determină **mixedemul congenital,** caracterizat prin nanism, cu întîrzierea în creștere începînd chiar la naștere. *Capul* este mare în raport cu restul corpului, cu fontanelele deschise iar fața cu aspect de „lună plină". *Extremitățile* sînt scurte față de trunchi, iar deficitul mental este foarte pronunțat, ajungînd pînă la *cretinism* și *idioția mixedematoasă*, Dezvoltarea oaselor este mult întîrziată prin persistența îndelungată a cartilajelor epifizare. Radiologic, oasele au aspectul poros sau „mîncat de molii". Pelvisul este strîmt, iar mersul legănat, „de rață", datorită faptului că articulațiile șoldului sînt largi. În **mixedemul juvenil,** după vîrsta de 2 ani, deficitul mental nu este atît de pronunțat deoarece s-a terminat procesul de mielinizare a fibrelor nervoase.

Hormonii sexuali, atît androgeni, cît și estrogeni, stimulează formarea osului, influențînd *data apariției* centrilor de osificare. Hipersecreția lor, în *maturizarea sexuală precoce* sau în *tumori*, împiedică creșterea oaselor, în timp ce *hiposecreția* sau *castrarea*, sînt urmate de prelungirea creșterii. Acești indivizi vor avea statura înaltă. **Nanismul hipergonadic,** descris prima dată de C.I. Parhon, se produce prin hipersecreția hormonilor sexuali corticosuprarenali sau hipersecreția de hormoni sexuali prin tumori ale testiculului sau ovarului. El se însoțește de *pseudopubertate precoce*. La acești bolnavi, ritmul de creștere este mai rapid, fapt pentru care ei depășesc normalul vîrstei lor în înălțime. *Cartilajele epifizare* se osifică precoce, fără a se ajunge la înălțimea și proporțiile normale ale corpului. Nanismul hipergonadic este de *tip disarmonic*, privind proporțiile dintre părțile corpului.

Vitamina D influențează osteogeneza în mod direct. Hipovitaminoza D determină calcificarea insuficientă a oaselor (rahitism), în timp ce cantitățile crescute de vitamina D se însoțesc de fenomene toxice și de resorbție osoasă.

Vitamina A reglează activitatea și distribuția osteoblastelor și osteoclastelor. În hipovitaminoza A se sintetizează cantități scăzute de substanță intercelulară amorfă, oasele devenind mai puțin rezistente la presiune, iar indivizii nu ating statura normală. Cantitățile crescute de vitamina A accelerează osificarea la nivelul cartilajului de creștere epifizar, împiedicînd creșterea.

Vitamina C intervine în sinteza colagenului. de către osteoblaste, iar lipsa ei perturbă creși. terea oaselor și întîrzie formarea calusului-

Factorii de nutriție influențează osteogeneza în sens negativ, prin lipsa aminoacizilor, vitaminelor sau calciului. Lipsa calciului la copii întîrzie creșterea și produce deformații osoase, iar la adult poate determina boala numită **osteomalacie,** care nu trebuie confundată cu *osteoporoza*, aceasta din urmă nefiind legată de factorii de nutriție.

Formarea de țesut osos ectopic. În organism, pe lîngă osteogeneza normală de la nivelul oaselor, în condiții patologice se mai poate forma țesut osos în alte regiuni, proces numit *osteogeneză ectopică*. Asemenea regiuni sînt reprezentate de *pelvisul renal* și *uroteliul vezicii urinare, pereții arterelor, ochiul, tendoanele* și *mușchii*. La baza acestui proces se află, probabil, transformările de la nivelul țesutului și mai ales a *celulelor conjunctive*.

3.7.1.2. Dezvoltarea scheletului trunchiului

3.7.1.2.1. Coloana vertebrală

Scheletul corpului embrionar, în etapele inițiale de dezvoltare, este constituit de **notocord** sau **coarda dorsală.** Acesta este situat în planul median al corpului, ventral de șanțul și tubul neural și dorsal de aortă și șanțul intestinal, întinzîndu-se de la *sacul hipofizar (Saccullus hypophysialis)*, clasic, punga Rathke, pînă în regiunea coccigiană. La vertebratele inferioare *(Amphioxus* și *ciclostome)* notocordul formează scheletul definitiv, în timp ce la vertebratele superioare, inclusiv la om, el este înlocuit de *coloana vertebrală*. Din notocord rămîne la om, în stadiul definitiv, doar

nucleul pulpos al discului intervertebral, restul se înglobează în corpul ventral și dispare.

Prezența notocordului în etapele timpurii ale dezvoltării embrionare exercită, pe de o parte, un *rol de susținere*. Pe de altă parte, el prezintă o puternică *influență inductoare*, privind diferențierea lamei neurale, a șanțului și tubului neural, precum și diferențierea mezodermului paraxial, respectiv a somitelor și derivatelor lor.

Coloana vertebrală, alcătuită din vertebre și discurile intervertebrale, face parte din *scheletul axial* al corpului.

Vertebrele în dezvoltarea lor străbat cele trei stadii ale osificării encondrale; stadiul de blastem mezenchimal, stadiul cartilaginos și stadiul osos. În stadiul de *blastem mezenchimal*, schița viitoarelor vertebre o formează *sclerotoamele (Sclerotomi)* care, începînd din săptămîna a 4-a intrauterină, iau naștere din mezenchimul peretelui medial și ventral al somitelor. Celulele mezenchimale migrează de la nivelul acestor pereți către linia mediană și se dispun în jurul notocordului, iar ulterior și în jurul tubului neural (fig. 182). Celulele sclerotoamelor din imediata vecinătate a notocordului formează acestuia o teacă numită *vagina notochordalis*. Sclerotoamele au dispoziție me-

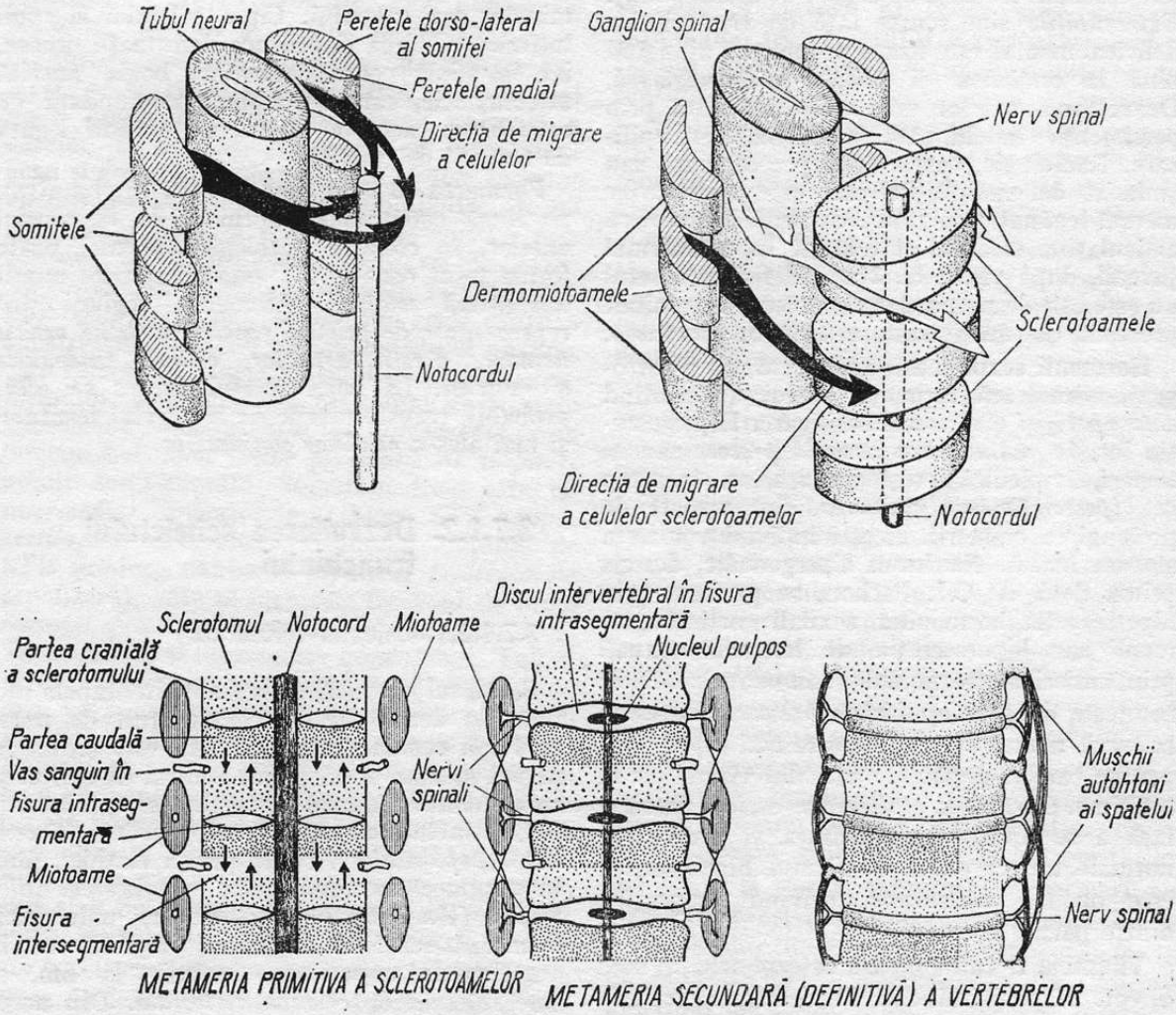


Fig. 182. — Dezvoltarea vertebrelor (după Tuchmann-Duplessis și M. Clara).

tamerică. Metameria lor inițială corespunde *metameriei primitive* a somitelor, dar în fazele care urmează ea se va schimba, încît metameria vertebrelor, diferit de cea a miotoamelor și dermatoamelor, devine *metamerie secundară* (vezi „somitele", pag. 173—176). Sclerotoamele capăt pe cîte o vertebră, din două vertebre alăturate. Fisurile intrasegmentare devin acum spații intervertebrale, la nivelul cărora se vor forma *discurile intervertebrale*. De menționat că, discurile intervertebrale se vor edifica, în mare măsură, din materialul părților caudale

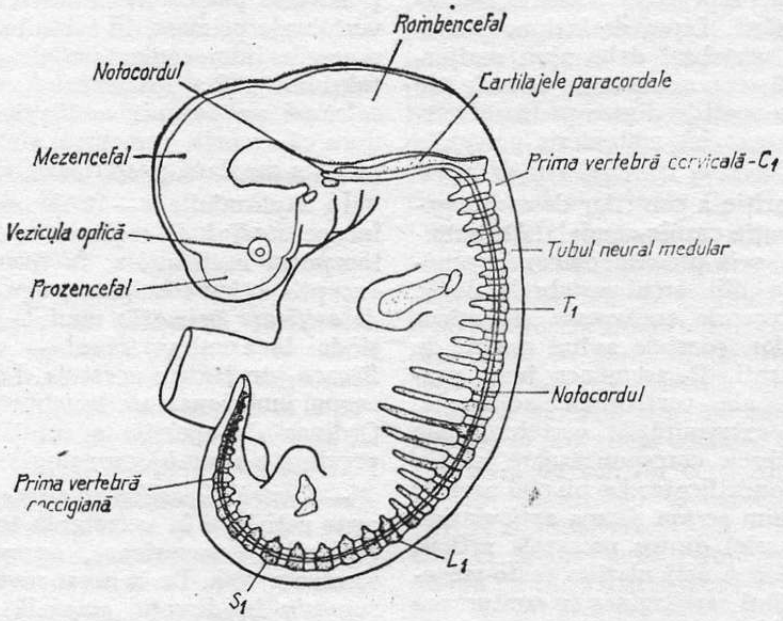


Fig. 183. — Notocordul și primordiile mezenchimale ale vertebrelor (sclerotoamele), primordiile coastelor și membrelor.

sînt despărțite între ele de *fisurile intersegmentare*, în care pătrund ramurile dorsale, intersegmentare, ale aortei. Acestea hrănesc atît sclerotoamele, cît și peretele tubului neural și miotoamele. În dezvoltarea lor, fiecare sclerotom prezintă o parte cranială sau *rostrală (Pars rostralis)* cu densitate celulară mai mică și alta *caudală (Pars caudalis)* cu celulele mult mai dense, aceste două părți purtînd și numele de *scleromite*. La un moment dat, între cele două părți ale sclerotomului apare o *fisură*, numită *fisura intrasegmentară* sau *sclerotomială*, după care partea caudală a unui sclerotom fuzionează cu partea cranială a sclerotomului subjacent, formînd o *vertebră precartilaginoasă (Vertebra precartilaginea)*. Prin aceasta vertebrele și-au schimbat metameria primitivă. Miotoamele, însă, își păstrează metameria inițială și ajung astfel să se prindă cu fiecare ale sclerotoamelor. Mezenchimul de la periferie va da naștere *inelului fibros (Anulus fibrosus)* al discului intervertebral, iar în centru, celulele notocordului și o substanță de natură mucoidă vor forma *nucleul pulpos (Nucleus pulposus)*.

Vertebra precartilaginoasă prezintă o parte ventrală, în jurul notocordului, ce devine corp vertebral și dorsal, prelungirile sau *procesele neurale*, cre vor forma arcul vertebral. Din arcul vertebral pleacă *procesele transverse* și *procesele costale*. În regiunea toracică procesele costale pătrund în spațiile dintre miotoame, numite și miosepturi, dînd naștere ulterior coastelor (fig. 183).

În săptămîna a 6-a intrauterină, în vertebrele precartilaginoase, de structură mezenchimală, apar *centrii de condrificare*. La nivelul

corpului apar inţial cîte doi centri, care fuzionează foarte repede, iar la nivelul arcului, cîte unul pentru fiecare jumătate a acestuia. Arcul cartilaginos se uneşte cu corpul vertebral mai devreme, în timp ce fuziunea celor două jumătăţi ale arcului pe linia mediană, posterior de tubul neural, se realizează abia în luna a 4-a intrauterină. Acest fapt favorizează dezvoltarea măduvei spinării. Lipsa de fuziune posterioară a arcului vertebral determină malformaţia congenitală cunoscută sub numele de *spina bifida*. Prin spaţiile dintre pediculii vertebrelor cartilaginoase ies metameric perechile de *nervi spinali*.

Ordinea de apariţie a centrilor de condrogeneză este în direcţie cranio-caudală. De subliniat că, tot acum, prin procesul de condrogeneză care porneşte din arcul vertebral, devin cartilaginoase procesele transverse şi articulare ale vertebrelor, coastele avînd centrii de condrificare separaţi. De asemenea, între procesele articulare ale vertebrelor adiacente, precum şi între extremităţile vertebrale ale coastelor şi vertebrele corespunzătoare, rămîn zone lipsite de condrificare. La nivelul acestor zone din mezenchim se vor forma articulaţiile sinoviale (diartrozele) dintre procesele articulare ale vertebrelor şi articulaţiile costo-vertebrale. Tot în stadiul cartilaginos se conturează şi devine mai evident decît în stadiul mezenchimal, formaţiunea numită *arc hipocordal*. La om, în comparaţie cu alte vertebrate, el este prezent dor la nivelul primelor 3—4 vertebre cervicale şi este constituit dintr-o bandă de ţesut, care, trecînd prin partea ventrală a corpului vertebral, ajunge pînă la procesele costale ale vertebrei. Corpul atlasului se ataşează acum la axis, dînd naştere *dintelui*, iar arcul hipocordal, prin transformare cartilaginoasă, şi, ulterior, osoasă, va forma *arcul anterior* al atlasului şi *partea ventrală* a maselor laterale ale acestei vertebre. Celelalte arcuri hipocordale sînt rudimentare şi unele vor fi încorporate în discurile intervertebrale, iar altele în baza craniului. La unele animale, arcul hipocordal există şi la nivelul vertebrelor din alte regiuni ale coloanei vertebrale. La acestea, din el se formează cîte un arc ce înconjură vasele sanguine caudale, de unde şi denumirea sa de *arc hemal (Arcus haemalis)*. Faptul că vertebrele, în dezvoltarea lor, nu şi-au păstrat metameria primitivă, face ca sursele de vascularizaţie ale corpurilor vertebrale şi discurilor intervertebrale să fie diferite, în sensul că discurile, formîndu-se în regiunea fisurilor intrasegmentare vor primi sînge, independent de corpurile vertebrelor, prin ramuri care vin din plexul vertebral extern. Aceste vase pătrund în disc numai pînă la joncţiunea dintre inelul fibros şi nucleul pulpos (A. Prader, 1947). Corpurile vertebrale primesc, în schimb, sînge direct din ramurile intersegmentare ale aortei. La sfîrşitul lunii a 2-a intrauterină, toate vertebrele coloanei au devenit cartilaginoase, cu menţiunea că arcurile vertebrale sînt încă dehiscente pe linia mediană posterioară, nefiind fuzionate.

În săptămînile 8—10 de viaţă intrauterină începe *stadiul de osificare* a vertebrelor. La începutul lunii a 3-a, în fiecare vertebră, cu excepţia celor coccigiene, apar cîte trei *centri de osificare primari:* unul la nivelul corpului şi doi în arcul vertebral — cîte unul pentru fiecare jumătate a acestuia. La această vîrstă, corpul embrionar are lungimea de circa 50 mm. Ordinea de apariţie a centrilor de osificare, prezintă o anumită cronologie şi topografie.

— *Centrii de osificare ai corpurilor vertebrale* apar mai întîi la vertebrele toracice inferioare şi lombare superioare, aproximativ în săptămîna a 10-a. De la acest nivel, ei se formează succesiv în direcţie cranială şi caudală.

— *Centrii de osificare ai arcurilor vertebrale* apar mai întîi în vertebrele cervicale, începînd cu axisul în săptămîna a 8-a, de unde pregresiv, se formează în sens caudal, în celelalte vertebre.

Cronologic, ordinea de apariţie în vertebre a centrilor de osificare primari este următoarea: mai întîi apar centrii arcurilor vertebrelor cervicale, după care urmează centrii corpurilor vertebrelor toracice inferioare şi lombare superioare, apoi centrii arcurilor vertebrelor toracice şi lombare şi, în final, centrii corpurilor vertebrale cervicale şi ai vertebrelor lombare inferioare. Cunoaşterea acestei cronologii ajută la interpretarea imaginilor radiografice, care eventual s-ar face şi, deci, la stabilirea vîrstei fătului.

În luna a 5-a intrauterină toate vertebrele prezintă centrii de osificare ai corpurilor şi arcurilor vertebrale, cu excepţia vertebrelor coccigiene, la care apar în primul an după naştere. La naştere însă, cei trei centri de osificare ai unei vertebre nu sînt însă fuzionaţi.

Ei sînt legaţi între ei prin punţi de ţesut cartilaginos, fapt care explică marea flexibilitate a vertebrelor şi coloanei vertebrale în timpul actului naşterii. Fuziunea centrilor primari de osificare se realizează după naştere, astfel: lunile 4—5 de viaţă intrauterină.

— În primul an de viaţă postnatală, se osifică cei doi centri ai arcurilor vertebrale, formînd apofizele spinoase. Procesul începe la nivelul vertebrelor lombare şi de aici se continuă, în ritm mai *rapid*, în direcţie cranială, spre vertebrele toracice şi cervicale şi mai *lent*, în sens caudal.

— Fuziunea centrilor arcului vertebral cu cel al corpului vertebrei se produce între 3 şi 6 ani de viaţă postnatală. Ea începe la nivelul vertebrelor toracice, de unde se continuă treptat, în direcţie cranială şi caudală.

Iniţial, vertebrele se aseamănă între ele. Diferenţierea lor *regională* începe către sfîrşitul vieţii intrauterine şi se continuă după naştere, datorită solicitărilor funcţionale şi a împovărării, cînd copilul mic stă în şezut sau se ridică la ortostatism şi începe să meargă.

Pînă la *pubertate*, faţa superioară şi inferioară a corpului vertebral, precum şi vîrfurile apofizelor transverse şi spinoase, rămîn cartilaginoase. La pubertate între 12 şi 14 ani sau chiar după această vîrstă, apar *centrii de osificare secundari* sau *epifizari*. Aceştia sînt în număr de cinci pentru fiecare vertebră: doi la nivelul discurilor epifizare ale feţelor, superioară şi inferioară ale corpului vertebrei, cîte unul pentru vîrfurile apofizelor transverse şi unul pentru vîrful apofizei spinoase — cu excepţia vertebrelor cervicale, unde aceste apofize au cîte doi centri secundari. Toţi centrii de osificare secundari se unesc cu restul vertebrei după vîrsta de 20 ani. Unele vertebre prezintă particularităţi de dezvoltare.

Atlasul are doi centri de osificare primari, cîte unul pentru fiecare din masele laterale. Din aceştia se osifică şi arcul posterior, cei doi centri fuzionînd între ei către vîrsta de 4 ani. Arcul anterior, care la naştere este cartilaginos, provenind din arcul hipocordal, primeşte centrul de osificare la 1 an şi fuzionează cu masele laterale la vîrsta de 6—8 ani. Corpul atlasului se ataşează de axis.

Axisul prezintă iniţial trei centri de osificare primari, caracteristici oricărei vertebre, dar la 6 luni de viaţă fetală se adaugă cei doi centri ai dintelui, formaţiune care provine din corpul atlasului. Aceşti doi centri se unesc cu corpul axisului înainte de naştere. Centrii arcului apar în săptămînile 7—8, iar centrul corpului în lunile 4—5 de viaţă intrauterină.

Vertebra C_7 sau *proeminenta* se caracterizează prin aceea că în luna a 6-a intrauterină, în procesul costal, apare un centru de osificare primar, separat. Acesta, în mod normal, se uneşte cu restul vertebrei la 5—6 ani. Există însă cazuri cînd centrul de osificare al procesului costal rămîne separat şi creşte mult în direcţie laterală, dînd naştere unei *coaste cervicale*. Centri separaţi pentru procesele costale pot avea şi vertebrele C_6—C_4.

Vertebrele lombare prezintă cîte un centru adiţional pentru procesele mamilare.

Sacrul. Vertebrele sacrale prezintă cei trei centri de osificare primari, ca şi alte vertebre, care apar în săptămînile 10—12. În lunile 5—8 de viaţă intrauterină apar însă la nivelul primelor vertebre sacrale centrii de osificare primari ai proceselor costale. Aceştia sînt situaţi lateral de centrul corpului vertebral şi de găurile sacrale. Ei se unesc cu corpul şi cu centrii arcului vertebral la vîrsta de 2—5 ani. Din ei se formează, după pubertate — prin unirea cu centrii arcurilor vertebrale — părţile laterale (masele laterale) ale sacrului. Particular, pentru osul sacru, este faptul că vertebrele sale sînt independente pînă la pubertate. Începînd de la această vîrstă, vertebrele sacrale încep să fuzioneze între ele, de jos în sus. Mai întîi, fuzionează S_5 cu S_4 şi aşa mai departe, fuziunea dintre S_2 şi S_1 cu formarea sacrului definitiv, se realizează la vîrsta de 23—25 ani, fapt necesar de cunoscut pentru interpretarea imaginilor radiografice pînă la această vîrstă şi deci evitarea unor greşeli de diagnostic.

Coccisul. Vertebrele coccigiene, în număr de 6—8, dintre care, al adult rămîn 3—5, diferit de celelalte vertebre, prezintă un singur centru de osificare primar. Acesta apare în vertebra I coccigiană, în primul an de viaţă postnatală. Succesiv şi la intervale de ani, apare, în direcţie cranio-caudală, cîte un centru de osificare în celelalte vertebre coccigiene, încît în a patra vertebră îşi face apariţia tîrziu, la vîrsta de 15 ani. Sinostoza coccisului cu sacrul se realizează la 4 ani. De remarcat că la acest nivel, rămîn deoseori vestigii ale notocordului fapt care

explică frecvența crescută a cordoamelor în această regiune.

Creșterea coloanei vertebrale. La nou-născut, coloana vertebrală are lungimea de circa 22 cm, ceea ce reprezintă 40% din lungimea totală a corpului. La adult ea măsoară 74 cm, reprezentînd 37% din lungimea corpului. Datele de mai sus arată că ea crește de la naștere pînă la vîrsta adultă, de circa 3 ori și jumătate (K. Peter, 1938). În privința *ritmului de creștere*, acesta este pronunțat de la naștere, la 2 ani, cînd lungimea coloanei ajunge la 42 cm. Urmează o perioadă, între 2 și 15 ani, cu creștere mai lentă, succedată de ultima perioadă, cu ritm de creștere pronunțat, rapid. La 11 ani lungimea coloanei este de 60 cm, segmentul său mobil sau presacral avînd 46 cm. Discurile intervertrebale sînt mai groase la naștere și reprezintă aproape jumătate din lungimea coloanei. De la vîrsta de 12—13 ani vascularizația lor devine tot mai slabă, iar între 20 și 25 ani vasele discurilor dispar. La nou-născut și copilul mic, nucleul pulpos conține o mare cantitate de apă (80%). De la vîrsta de 5—6 ani spațiile intervertebrale ocupate de discuri încep să se micșoreze.

Curburile coloanei vertebrale apar și ele treptat. În viața intrauterină fătul prezintă inițial o singură curbură sagitală mare și cu concavitatea orientată ventral, datorită poziției fătului în uter. În a doua jumătate de viață intrauterină apare proeminența lombosacrală care devine promontoriu și se schițează concavitatea sacrului. La sugar, în luna a 8-a, deoarece acesta s-a ridicat în șezut, apare curbura cervicală (lordoza cervicală). La 1—2 ani, cînd copilul mic se ridică la poziția verticală și merge, se formează, din cauza împovărării, curbura lombară (lordoza lombară). Curbura toracică se definitivează la 6—7 ani (fig. 184). Formarea curburilor în planul frontal sau a curburilor laterale, principală și compensatorii este condiționată de funcționalitatea mai pronunțată a unuia sau altuia dintre membrele superioare — dreptaci sau stîngaci.

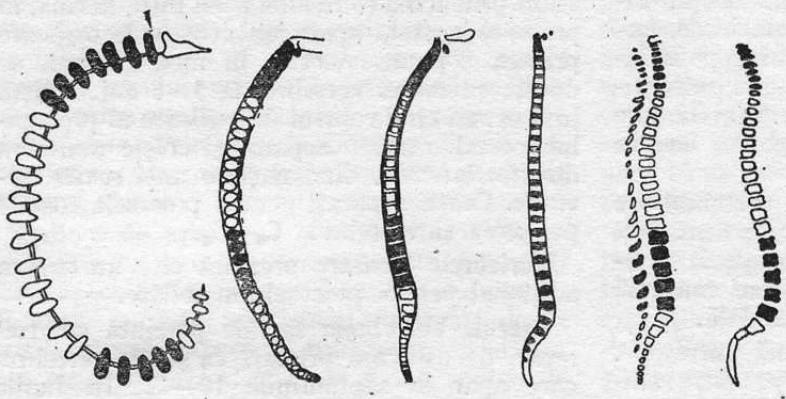


Fig. 184. — Dezvoltarea coloanei vertebrale de la vîrsta de 2 luni de viață intrauterină pînă în stadiul adult — formarea curburilor sagitale.

Variațiile numerice ale vertebrelor. Acestea se întîlnesc, mai cu seamă, în segmentul mobil sau presacral al coloanei vertebrale, care, normal, este format din 24 vertebre. *Vertebrele supranumerare* lipsesc în regiunea cervicală, dar la acest nivel se poate întîlni *occipitalizarea atlasului* sau sinostoza atlanto-occipitală, numită clasic și asimilarea atlasului. S-a amintit că procesul costal al vertebrei C poate genera o *coastă cervicală*, care, prin fenomenele de compresiune ale plexului branhial sau vaselor de la baza gîtului, produce, din punct de vedere clinic, *sindromul neurologic de coastă cervicală*. În regiunea toracică a coloanei vertebrale pot exista 13 vertebre, situație în care vertebra supranumerară sau a 20-a vertebră a segmentului mobil al coloanei poate fi purtătoarea unei *coaste supranumerare*. În regiunea lombo-sacrală, mai frecvent întîlnite sînt: *lombalizarea vertebrei* S_1 și *sacralizarea vertebrei* L_5, cu variațiile numerice respective. În general variațiile numerice ale vertebrelor au la bază variații numerice ale somitelor sau perturbări în dezvoltarea normală a vertebrelor individuale.

Anomaliile de dezvoltare ale coloanei vertebrale. S-a arătat că între formarea vertebrelor

și notocord există o corelație strînsă. Lipsa notocordului, într-o anumită regiune, duce la absența influenței sale inductoare asupra somitelor și determină malformații. Într-o astfel de regiune celulele din care se formează sclerotoamele nu se dispun metameric, ci se amestecă, alcătuind mase celulare, dispuse ventral de măduva spinării, fără să mai schițeze viitoarele corpuri vertebrale (Töndury, 1958). Asemenea defecte de dezvoltare s-au obținut experimental, prin extirparea unor segmente din coarda dorsală, sau prin tratarea gastrulei animalelor de experiență cu clorură de litiu. Datele de mai sus demonstrează că prezența notocordului este indispensabilă pentru individualizarea corpului vertebral. Tot experimental s-a arătat că un segment de tub neural, transplantat într-o altă regiune, induce, prin proces de condrogeneză, formarea de mezenchim a arcului vertebral, chiar în lipsa notocordului, dar nu influențează dezvoltarea corpului vertebral.

Cordoamele sînt tumori dezvoltate pe resturi congenitale ale notocordului. Ele dau fenomene de compresiune ale rădăcinilor nervilor spinali.

Spina bifida sau *rachischisis posterior* este malformația caracterizată prin lipsa arcului vertebral și închiderea incompletă, în acea regiune, a tubului neural. Ea este mai frecvent întîlnită în regiunea lombară inferioară și sacrală și poate fi de două feluri: *ocultă (Spina bifida occulta)*, cînd tegumentul de la suprafață este intact și *deschisă (Spina bifida aperta)*, situație în care marginile tubului neural se continuă cu pielea, fiind vorba deci și de un *mieloschisis*.

Rachischisis anterior, opus spinei bifida, constituie despicătura longitudinală ventrală a unor corpuri vertebrale. Se crede că este determinat de existența în regiunea respectivă a notocordului dublu și de prezența în corpul vertebrei a doi centri de osificare primari, care nu fuzionează pe linia mediană.

Spondiloschisis constituie lipsa de unire sau sinostozare a arcului vertebral cu corpul vertebrei.

Platispondilia congenitală se produce prin oprirea creșterii în înălțime a corpului vertebrei, iar *hemivertebra* este dezvoltarea numai a unei jumătăți de vertebră.

Cifozele și *scoliozele congenitale* constau în accentuarea pronunțată a curburilor sagitale sau laterale (frontale) ale coloanei vertebrale.

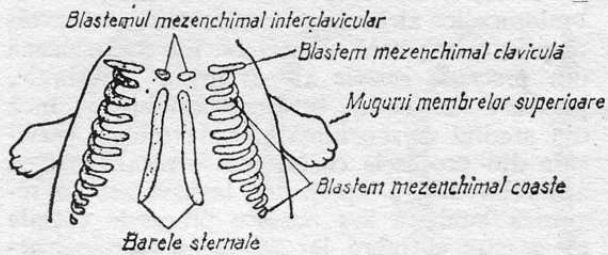
3.7.1.2.2. Dezvoltarea scheletului toracelui

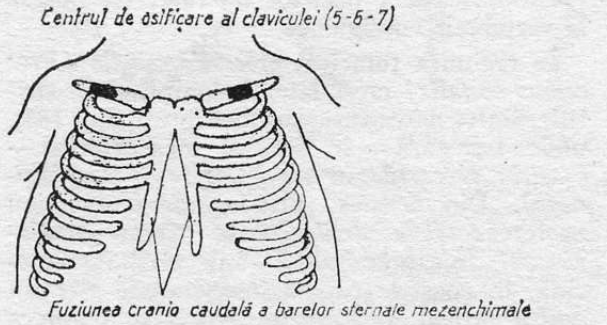
Coastele, care împreună cu sternul și vertebralotoracice alcătuiesc *toracele osos*, se dezvoltă prin *osteogeneză encondrală*. Ele se formează din *procesele costale* ale arcurilor vertebrale, prezente la nivelul tuturor vertebrelor, încă din stadiul mezenchimal. La vertebrele cervicale din procesele costale se formează partea anterolaterală a apofizelor transverse; în regiunea lombară iau naștere procesele costale ale acestor vertebre, iar la nivelul sacrului partea anterioară a maselor laterale; ele lipsesc la vertebrele coccigiene.

În regiunea toracică, *procesele costale (Processus costalis)* cresc lateral, înaintînd în spațiile dintre miotoame sau miosepturi (fig. 183), unde formează — în stadiul mezenchimal — *coastele precartilaginoase (Costae precartilagineae)*. Din acestea, prin condrogeneză iau naștere *coastele cartilaginoase (Costae cartilagineae)*. În săptămînile 7—8 de viață intrauterină, în coastele cartilaginoase apare cîte un *centru primar de osificare*, situat în regiunea vii orului unghi costal, primii centri făcîndu-și apariția în coastele 6 și 7. Extremitățile sternale ale coastelor nu se osifică și din ele iau naștere *cartilajele costale (Cartilago costalis)*, cu structură de cartilaj hialin. La naștere, cele mai lungi sînt coastele 6 și 7, iar la adult, coastele 7 și 8. *Coastele osoase (Costae osseae)* prezintă, la extremitatea posterioară, articulațiile costovertebrale, articulații de tip sinovial, care încep să se dezvolte din mezenchim încă din stadiul cartilaginos. Către pubertate, la vîrsta de 9—11 ani, apar *centrii de osificare secundari*, unul pentru capul coastei și doi pentru tuberculul costal — dintre aceștia, unul fiind pentru partea articulară și altul pentru partea nearticulară a tuberculului. Fac excepție coasta întîia, care are un singur centru secundar pentru tubercul și coastele 11—12, care, neavînd tubercul costal, nu prezintă, la acest nivel, centri de osificare secundari.

Coastele supranumerare au fost prezentate odată cu anomaliile de dezvoltare ale vertebrelor.

Sternul se dezvoltă, pe model cartilaginos, din *mezodermul sternal (Mesoderma sternalis)*. În primul stadiu, mezenchimul se densifică formînd două benzi simetrice, despărțite între ele printr-o fisură mediană (fig. 185). Cele două benzi iau naștere, deci, dintr-un *blastem*





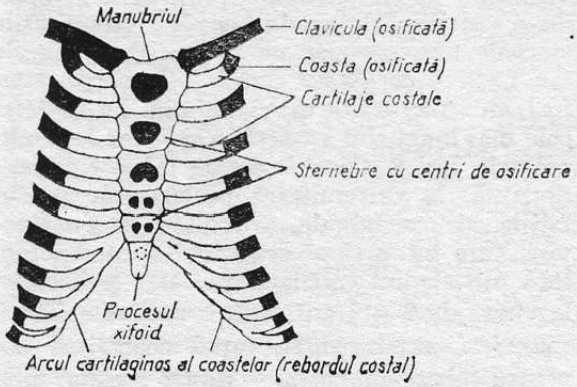


Fig. 185. — Dezvoltarea sternului și coastelor

mezenchimal propriu, provenit din mezodermul sternal, fiind separate inițial și de extremitățile coastelor. Ulterior, benzile fuzionează cu extremitățile ventrale ale coastelor și încep să se condrifice în dreptul primelor 7 perechi de coaste, alcătuind *barele* sau *plăcile sternale*. Procesul are loc cu odată cu coborîrea cordului și pericardului *(Descensus cordis)*, cînd barele sternale, fiind depărtate una de alta sub tegument, se pot observa bătăile inimii. Odată cu creșterea în lungime a coastelor, cele două plăci sternale încep să fuzioneze pe linia mediană în direcție cranio-caudală, formînd *sternul cartilaginos*. Fuziunea este terminată în săptămîna a 9-a. De menționat că la formarea părții superioare a manubriului sternal, pe lîngă plăcile sternale, participă și *blastemul mezenchimal interclavicular*, situat în dreptul vertebrei C_6, care se va uni cu extremitățile craniale ale plăcilor sternale. Acest blastem corespunde filogenetic procoracoidului și presternului de la vertebratele inferioare, iar la om, din el se pot forma *oasele suprasternale (Ossa suprasternalis)*. Procesul xifoidian ia naștere din prelungirea caudală a plăcilor sternale. Stadiul osos începe în luna a 6-a fetală, cînd în manubriul sternal apare un centru de osificare primar. Mai pot exista la acest nivel doi centri de osificare secundari, pentru incizurile claviculare, numiți și *centri epifizari*. Aceștia se sinostozează cu manubriul la 25—28 ani. Corpul sternului prezintă cîte doi centri de osificare primari pentru fiecare *sternebră*, care apar în lunile 6—7 fetală. Uneori însă, sternebra a 2-a are un singur centru de osificare primar, iar în sternebra a 4-a, ei pot lipsi total. La 3 ani după naștere apare centrul de osificare primar al procesului xifoid, dar acesta poate rămîne și cartilaginos. Pînă la pubertate sternebrele sînt separate de cîte o lamă de țesut cartilaginos. De la această vîrstă ele fuzionează de jos în sus, cu excepția unghiului sternal, unde cartilajul dintre corp și manubriu se sinostozează la 25 ani.

Schistosternia este o *anomalie de dezvoltare* a sternului (denumire din *Nomina Embryologica)*, caracterizată prin persistența congenitală a fisurii mediosternale. În asemenea cazuri, sub pielea care acoperă fisura, se observă pulsațiile cordului.

Toracele osos, ca întreg, prezintă în dezvoltarea sa particularități legate de ritmul de creștere și, concomitent, schimbări ale formei, condiționate funcțional. În *ritmul* de creștere, se disting trei perioade: perioada de la naștere la 2 ani, cu un ritm de creștere rapid; perioada de la 2 ani la pubertate, cu o etapă între 2 și 7 ani în care creșterea este suficient de rapidă și alta între 7 și pubertate, cu creștere lentă; cea de-a treia perioada este puberală și post-

puberală, în cea puberală dezvoltarea toracelui avînd ritm foarte rapid, iar în cea postpuberală ritmul devine lent, continuîndu-se pînă după 20 ani cînd se termină creşterea toracelui. Modificările de *formă* ale toracelui sînt condiţionate de dezvoltarea plămînilor şi schimbarea tipului de respiraţie, de dezvoltarea ficatului şi coloanei vertebrale, de trecerea la poziţie verticală etc. La făt şi nou-născut, toracele are formă de clopot sau pară, fiind îngust în partea superioară şi mai larg, inferior. Apertura toracică superioară este foarte oblică, iar cea inferioară are diametrele mari, datorită volumului mare şi poziţiei înalte a ficatului. Şanţurile pulmonare sînt puţin adînci şi unghiurile coastelor şterse. Spaţiile intercostale sînt înguste şi coastele superioare foarte oblice. (fig. 186). La sugar şi copilul mic, odată cu dezvoltarea plămînilor, apertura toracică superioară şi coastele se orizontalizează, iar spaţiile intercostale se lărgesc. Totodată, se adîncesc

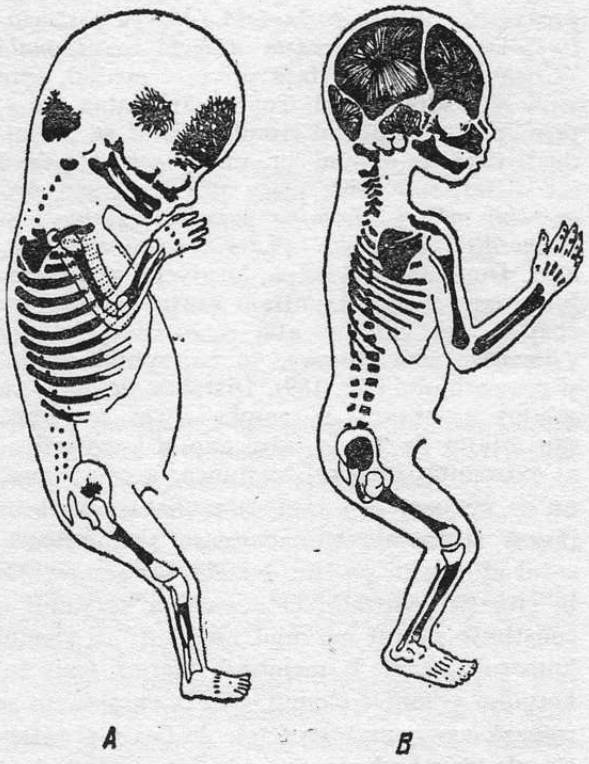


Fig. 186. — Dezvoltarea scheletului. A = embrion uman de 55 mm lungime vertex-coccis; B = făt de 130 mm vertex-coccis, ambele imagini aduse la aceeaşi lungime. Preparate colorate cu alizarină şi transparentizate (după D. Starck, 1975).

şanţurile pulmonare şi se accentuează unghiul coastelor, proces ce se realizează paralel cu dezvoltarea vertebrelor. Odată cu ridicarea la poziţia verticală, coastele şi sternul încep să coboare, apertura toracică se oblicizează, iar respiraţia, iniţial de tip abdominal, devine de tip toracic. Schimbarea poziţiei coastelor atrage după sine modificarea diametrelor toracelui. La pubertate, cînd ritmul de creştere este foarte rapid, se măreşte foarte mult diametrul transvers al toracelui, acesta conturîndu-şi tot mai mult forma definitivă.

3.7.1.3. Dezvoltarea scheletului membrelor

(Skeleton appendiculare)

În ultimele două decade a fost amplu cercetată dezvoltarea membrelor la nevertebrate, datorită structurii lor mai simple. Ea s-a extins concomitent la vertebrate, inclusiv mamifere, la care s-au constatat asemănări, cel puţin în etapele iniţiale ale dezvoltării (fig. 187 şi 188). În scopul descifrării relaţiei dintre factorii intrinseci sau genetici şi extrinseci, în dezvoltarea scheletului membrelor, recent s-au realizat cercetări, asupra femurului şi altor oase, în *culturi de ţesuturi*, deci *in vitro*, cu examene histo- şi citochimice. În culturi s-a constatat că oasele îşi dezvoltă forma lor primară, care este condiţionată genetic; înlocuirea ţesutului cartilaginos cu cel osos nu este influenţată de factori mecanici şi nici de alţi factori din mediul extern. Factorii extrinseci perfecţionează forma şi structura finală, realizînd osul funcţional.

Este bine cunoscut că *programul* de dezvoltare şi organizarea corpului embrionar se desfăşoară în *direcţie cranio-caudală*, ceea ce explică de ce mugurii membrelor superioare preced, ca apariţie, cu 48 ore pe cei ai membrelor inferioare. Potrivit acestui principiu, mugurii membrelor şi părţile lor componente se diferenţiază, cresc şi se individualizează în *secvenţă proximo-distală* (gradient proximo-distal). Între mezenchim şi *creasta ectodermală apicală* există strînse relaţii de inducţie reciprocă, inductorul primar pentru membre aparţinînd mezenchimului (vezi, pag. 343—347). Murillo-Ferrol (1963), după cercetări la embrioni de găină, sugerează că somitele pot exercita influenţă morfogenetică asupra mezenchimului ventral din mugurii membrelor.

Mezenchimul membrelor provine din partea dorso-laterală a somatopleurei şi aparţine, deci, mezodermului nesegmentat ventral. Mugurii membrelor superioare corespund segmentelor C_4—T_1, iar ai membrelor inferioare, ultimelor somite lombare şi primelor 3 sacrate. Prin

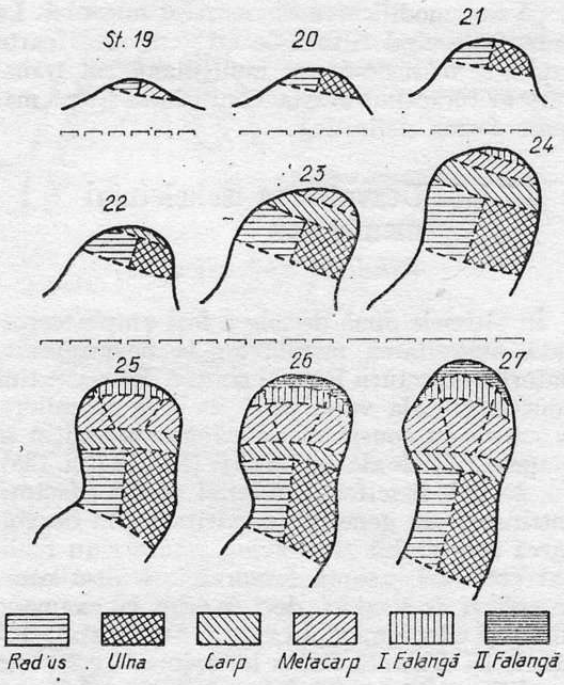


Fig. 187. — Zonele prezumptive mezenchimale ale pieselor scheletice în mugurii aripilor la păsări (după Amprino şi Camosso, 1958).

experimente de transplant înainte de pătrunderea nervilor sau prin distrugerea somitelor corespunzătoare lor, s-a demonstrat că mugurii membrelor posedă *capacitate de autodiferenţiere*.

În mezenchimul mugurilor prima diferenţiere este cea dintre *blastemul mezenchimal scheletogen* şi *mezenchimul prezumptiv al părţilor moi* ale membrelor. În acesta din urmă apar şi primele *asimetrii*, din care derivă dezvoltarea mai mare a *mezenchimului miogen* al musculaturii flexoare şi extensoare, diferită la membrele superioare şi inferioare. Recent se consideră că, exceptînd fibrele nervoase, celulele Schwann, melanoblastele şi posibil celulele-endoteliale sanguine şi limfatice, toate componentele membrelor sau originea *in situ*, din mezenchimul mugurilor membrelor.

Scheletul membrelor se dezvoltă prin *osificare encondrală* şi străbate cele trei stadii de: *blastem mezenchimal*, stadiul *cartilaginos* şi stadiul *osos*. Singura excepţie o prezintă corpul claviculei, care se formează prin osificare desmală. Primele condensări ale mezenchimului se produc în rugiunea centurii scapulare şi pelvine, după care urmează cea din axul extremităţilor libere.

În mezenchimul mugurilor, în cursul săptămînii a 6-a apar *vasele* şi pătrund *ramurile anteriore ale nervilor spinali*, care inervează totodată *somatopleura*. Iniţial, mugurii sînt situaţi în poziţie înaltă, în dreptul somitelor cervicale şi lombare, dar odată cu dezvoltarea, ei coboară. Propriu-zis este vorba de creşterea în ritm mai accelerat a părţilor dorsale ale corpului embrionar. Odată cu coborîrea membrelor, migrează şi muşchii: *latissimus dorsi*, trapez, pectorali, *seratus* anterior etc. Aflîndu-se pe părţile laterale ale trunchiului, fiecare mugure prezintă o *margine preaxială (Margo preaxialis)* şi alta *postaxială (Margo postaxialis)*, iar la vîrf, *creasta apicală ectodermală (Crista apicalis)*. O faţă priveşte medial, spre trunchi şi alta lateral. Tot în săptămîna a 6-a, prin apariţia şanţului circular distal, se individualizează, la nivelul lor, un *segment proximal* iar distal, sub şanţ, placa primitivă sau *primordiul mîinii (Lamina primitiva manus)* şi *primordiul piciorului (Lamina primitiva pedis)*. După această etapă, la nivelul segmentului proximal se diferenţiază braţul şi respectiv coapsa, sub care se află *flexurile membrelor (Flexurae membrorum)*, ce corespund cotului şi genunchiului (fig. 189). Distal de flexuri s-au schiţat antebraţul şi gamba. Prin torsiunea sau rotaţia de 90° în jurul axului longitudinal al extremităţii libere, torsiunea, a cărei cauză nu se cunoaşte, şi care se realizează în sens invers la membrele superioare şi inferioare, cotul ajunge în poziţia dorsală, iar genunchiul în situaţie ventrală. O dovadă a torsiunii o constituie şanţul nervului radial de la nivelul humerusului, iar la membrul inferior, traiectul nervului peronier comun. Odată cu aceasta se rotează corespunzător, feţele de flexie şi extensie ale membrelor.

Mezenchimul primordiului mîinii şi piciorului se condensează şi el în cinci schiţe mezenchimale radiare, corespunzătoare carpienelor şi

degetelor, care apar succesiv de la 5 la 1. Cele 5 radiații digitale se organizează tot în direcție proximo-distală. Inițial, degetele sînt *unite (Digiti conjuncti)*, iar ulterior, probabil, sub influența enzimelor lizozomale, membranele interdigitale se resorb și degetele devin *separate*

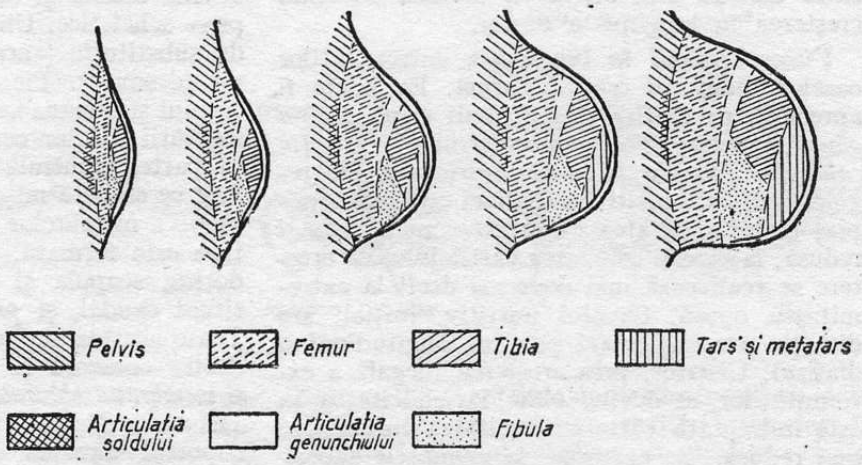


Fig. 188. — Zonele prezumptive mezenchimale ale pieselor scheletice în mugurii membrelor la păsări (după Hampé, 1959).

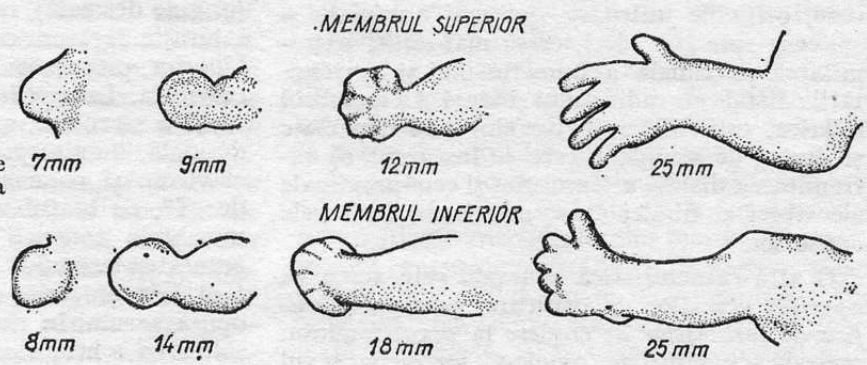


Fig. 189. — Stadiile inițiale ale dezvoltării membrelor la om.

(Digiti inconjuncti sau *separati)*. Toate aceste procese sînt *programate genetic*, iar distribuția asimetrică a *factorului mezenchimal de inducție* determină asimetriile, forma și creșterea în lungime inegală, particulare fiecărui deget, precum și segmentelor membrelor.

Prin vacuolizare și resorbția mezenchimului dintre viitoarele piese scheletice se formează articulațiile membrelor.

Centri de condrogeneză. În săptămîna a 5-a, în blastemul mezenchimal al fiecărui os apar *centrii de condrogeneză (Centrum condrificationis)*, încît la sfîrșitul săptămînii a 7-a toate piesele scheletice devin cartilaginoase și sînt delimitate între ele. Condrogeneza respectă și ea programarea proximo-distală.

Centri primari de osificare *(Centrum primarium ossificationis)*, numiți și centri diafizari, apar în săptămînile a 7-a — a 8-a, în diafizele modelelor cargtilaginoase, aproape în același timp. Centri de osificare mai poartă numele de nuclei sau *puncte de osificare (Punctum ossificationis)*, *primare (Primarium)* și *secundare (Secundarium)*. La sfîrșitul lunii a 3-a, diafizele oaselor lungi sînt osificate. Concomitent se formează *canalul* sau *cavitatea medulară primară (Cavitas medullaris primaria)*, care se întinde în direcția epifizelor.

Centri de osificare epifizari *(Centrum epiphyseale)*, cu excepția epifizei distale a femurului și proximale a tibiei, apar după naștere. Centri epifizari sînt numiți și *centri de osificare secundari (Centrum secundarium)*. La oasele lungi în fiecare epifiză apare cîte un punct de osificare, pe cînd la cele scurte (metacarpiene, metatarsiene, falange), într-o singură epifiză.

Creșterea osului în lungime are loc la nivelul cartilajului de creștere sau *cartilajului epifizar*

(Cartilago epiphysialis), de la nivelul metafizei. Acesta mai este numit și *cartilaj de conjugare*. Pe osul secționat sau filmul radiografic cartilajul de creștere are aspectul de linie epifizară. El se osifică ulterior, la sexul feminin, în jurul vîrstei de 20—21 ani, iar la cel masculin către 23—24 ani, odată cu aceasta încetînd creșterea în lungime a osului.

Viteza creșterii în lungime a extremităților oaselor lungi nu este uniformă. Ea poate fi apreciată pe diafiza osului adult după *poziția găurii nutritive (Foramen nutricium)* și *direcția canalului nutritiv (Canalis nutricius)*. De regulă, orificiul nutritiv al diafizei este mai apropiat de extremitatea cu creștere mai lentă și redusă, la care și osificarea cartilajului de creștere se realizează mai devreme decît la extremitatea opusă. Canalul nutritiv, inițial, are direcție perpendiculară pe axul longitudinal al diafizei. Ulterior, prin creșterea inegală a extremităților, el devine oblic, iar oblicitatea sa este îndreptată către extremitatea cu creștere mai redusă. De exemplu, la membrele superioare, orificiile nutritive sînt mai apropiate și converg spre cot; deci, cresc mai mult, extremitatea proximală a humerus-ului și extremitățile distale ale radius-ului și ulnei. La membrul inferior, orificiile nutritive sînt mai depărtate și diverg de genunchi, ceea ce înseamnă că extremitatea distală a femurului și cele proximale ale tibiei și fibulei cresc mai mult decît cele opuse lor.

O altă caracteristică generală este aceea că *apariția* centrilor de osificare, precum și *osificarea cartilajelor de creștere* la sexul feminin, precedă cu puțin pe omologii lor de la sexul masculin. După cum s-a arătat, aceste procese sînt dependente și reglate de hormonii hipofizari, tiroidian și ai glandelor sexuale.

3.7.1.3.1. Dezvoltarea scheletului membrelor superioare

În scara vertebratelor, oasele de centură, care leagă extremitatea liberă a membrelor de scheletul trunchiului, prezintă o evoluție complexă, determinată, în primul rînd, de mediul de viață al acestora: apă, uscat sau aer. Adaptarea la mediul de viață a stabilit totodată tipul de locomoție al vertebratelor. În formele primitive și simple, ca de exemplu, la pești, *scheletul centurii scapulare* este cartilaginos, de forma unui arc, îngropat în mușchi, legat de craniu și de coloana vertebrală. La vertebratele patrupede, cu viață terestră, odată cu diferențierea regiunii cervicale în scopul unei mai mari mobilități a capului, centura scapulară pierde legătura cu craniul și coloana vertebrală; ea devine osoasă și este formată din mai multe piese scheletice. Unele dintre acestea sînt oase de substituție (encondrale), altele de investiție (desmale). Pierderea legăturii dorsale cu craniul și coloana vertebrală determină apariția legăturii oaselor centurii scapulare cu sternul în partea ventrală a scheletului trunchiului, fapt ce conferă mișcări mai ample extremității libere a membrelor toracice. La *amfibieni*, centura este formată, de fiecare parte, de un os dorsal, scapula și două ventrale: *coracoidul*, situat caudal, și *procoracoidul* dispus cranial. Toate acestea sînt oase de substituție. Spațiul dintre coracoid și procoracoid este închis de o *membrană obturatoare*, de structură fibroasă. La *anure* (broască), procoracoidul constituie suportul unui os de acoperire sau investiție (origine desmală), reprezentat de *claviculă*, care întărește legătura centurii scapulare cu sternul. Ulterior, procoracoidul dispare și rămîne numai clavicula. La *reptile*, superficial de partea cranială a sternului, apare un nou os de origine desmală, numit *episternum*, cu care se articulează clavicula și coracoidul. Episternul are formă de „T", cu brațul vertical mai lat. La *păsări*, membrele toracice devin aripi, care preiau greutatea corpului în timpul zborului. Acest fapt, cît și cerința unei rezistențe crescute, opusă aerului în timpul zborului, duce la consolidarea scheletului centurii scapulare în partea ventrală; cele două clavicule se sudează pe linia mediană ventrală, formînd furcula (iadeșul).

Centura scapulară suferă noi transformări la *mamifere*, în funcție de rolul membrelor toracice. Coracoidul se păstrează numai la mamiferele inferioare (monotreme). La celelalte, inclusiv la om, el se sudează la scapulă, devenind *proces coracoid* al acesteia, destinat inserțiilor musculare și ligamentare. Fuziunea sa cu scapula contribuie la creșterea amplitudinii mișcărilor extremității libere a membrelor superioare la om. La om și mamifere, se dezvoltă și este caracteristică partea supraspinoasă a scapulei, pe care au originea sau se inseră

mai mulţi muşchi, ce intervin în mişcările de basculare a scapulei. În condiţiile fuziunii procesului coracoid cu scapula, clavicula preia şi rămîne singura legătură a centurii scapulare cu sternul, avînd poziţie orizontală şi aspect de punte osoasă între acromion şi stern. Episternul dispare şi el. Din braţul orizontal al episternului se vor forma: discul articular al articulaţiilor sternoclaviculare, oasele suprasternale, cînd există, ligamentul interclavicular şi, probabil, marginea superioară a manubriului sternal. Braţul vertical dispare complet. La mamiferele ungulate şi unele carnivore, la care mişcările membrelor toracice sînt limitate la flexie şi extensie (cal, bovine) dispare clavicula.

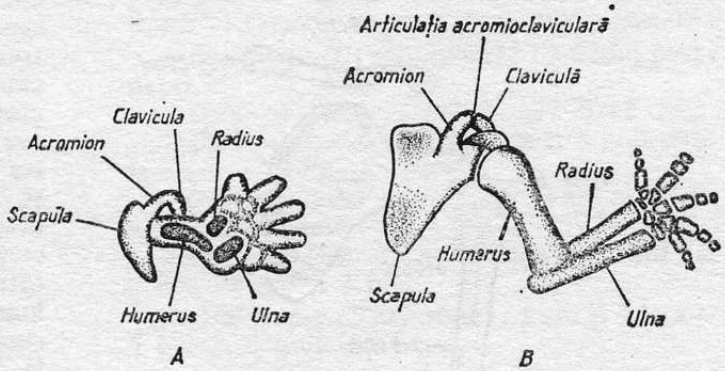


Fig. 190. — Scheletul cartilaginos al membrului superior. A = la embrionul uman de 11 mm; B = la embrionul de 200 mm lungime,

La *om*, trecerea la ortostatism, şi odată cu aceasta creşterea amplitudinii şi tipurilor de mişcări ale extremităţii libere a membrelor superioare, se reflectă în dezvoltarea pronunţată şi poziţia orizontală a claviculei între stern şi scapulă. În plus, scapula rămîne legată de scheletul trunchiului numai prin muşchi: sinsarcoza scapulo-toracică. Singura articulaţie tipică a scapulei este cea acromio-claviculară (fig. 190).

Cunoaşterea datelor la care apar centri de osificare prezintă mare importanţă practică, deoarece permite aprecierea vîrstei oaselor pe filmul radiografic şi evită, în patologie, eventuale erori de diagnostic. Cartilajele de creştere sînt zone vulnerabile în traumatisme, fiind însoţite frecvent de dezlipiri epifizare.

Clavicula prezintă din punct de vedere al osificării două particularităţi: a) este primul os al întregului schelet care începe osificarea; b) corpul claviculei se formează prin osificare desmală (os de investiţie), iar extremităţile, prin osificare encondrală (os de substituţie). Centrul de osificare al corpului apare în blastemul mezenchimal în săptămîna a 6-a, la embrionul de 15 mm. La naştere, extremităţile claviculei sînt cartilaginoase şi rămîn astfel pînă tîrziu, ca zone de creştere. Centrul de osificare al extremităţii sternale apare la 18—20 ani (fig. 191) şi se sudează cu corpul după 10 ani. Extremitatea acromială cartilaginoasă se subţiază şi devine, ulterior, cartilaj articular, în articulaţia acromio-claviculară. *Disostoza cleidocraniană* este o malformaţie constituţională caracterizată prin lipsa de osificare totală sau parţială a claviculei, ce rămîne ca o bandă fibroasă, asociată cu defecte de osificare ale oaselor calotei craniene (calvariei), tulburări în formarea dinţilor şi altor oase.

Scapula, ca toate celelalte oase ale membrului superior, exceptînd clavicula, se formează prin osificare encondrală, din mai mulţi centri. Primul centru de osificare, ce dă naştere masei principale a osului, apare în săptămîna a 8-a, în vecinătatea colului scapulei. În primul an de viaţă postnatală, îşi face apariţia centrul principal de osificare al procesului coracoid, situat în curbura de la baza acestuia. La 10—12 ani, în partea infracoracoidiană apare un alt centru coracoidian, din care se dezvoltă, totodată, tuberculul supraglenoidal şi porţiunea superioară a cavităţii glenoide. Cavitatea glenoidă se formează din trei centri de osificare: centrul primar, din vecinătatea colului coracoidian şi infracoracoidian. Între ei se află un cartilaj în Y, ce se osifică după 20 ani. Acromionul rămîne cartilaginos pînă la 15—18 ani, cînd apar unul şi alteori doi centri de osificare. Între 10 şi 19 ani îşi fac apariţia o serie de alţi centri accesori, la nivelul marginii mediale, unghiului inferior al scapulei şi vîrful procesului coracoid. Forma scapulei osoase se definitivează între 20 şi 23 ani.

Humerusul începe osificarea diafizei în săptămînile a 7-a — a 8-a. Centri de osificare epifizari apar după naștere (fig. 191). La nivelul epifizei proximale, între 6 luni și 1 an de la naștere, apare centrul de osificare al capului humeral. Urmează, la 2—3 ani, centrul tuberculului mare, care se unește cu centrul capului și dau pe imaginea radiologică aspectul unui accent circumflex ce stă la extremitatea proximală a diafizei humerale, ca zăpada pe acoperișul casei. Centrul de osificare al tuberculului mic apare la 3—5 ani. Cartilajul de creștere inițial sau primar corespunde colului anatomic. La 6 ani, cei trei centri ai epifizei proximale fuzionează sau se sinostozează între ei și rămîn despărțiți de diafiză printr-un *cartilaj de creștere secundar*. Acesta corespunde, în partea anterioară, cartilajului subtubercular și, posterior, cartilajului primar de la nivelul colului anatomic. Cartilajul de creștere secundar se osifică mai tîrziu, către 24—25 ani, epifiza proximală a humerusului crescînd în lungime după cum s-a arătat, mai mult decît cea distală. La nivelul epifizei distale, mai lată, primul centru de osificare apare la 1—2 ani în capitulul humeral, din care se osifică și versantul lateral al trohleei humerale. În jurul vîrstei de 12 ani apare centrul de osificare al trohleei humerale, care se unește cu cel al capitulului la 13—16 ani. Epicondilul medial capătă centrul de osificare la 5—6 ani, iar epicondilul lateral, la 13 ani. Cartilajul de creștere distal se osifică la 14—18 ani, epifiza distală a humerusului crescînd mai puțin în lungime (fig. 192).

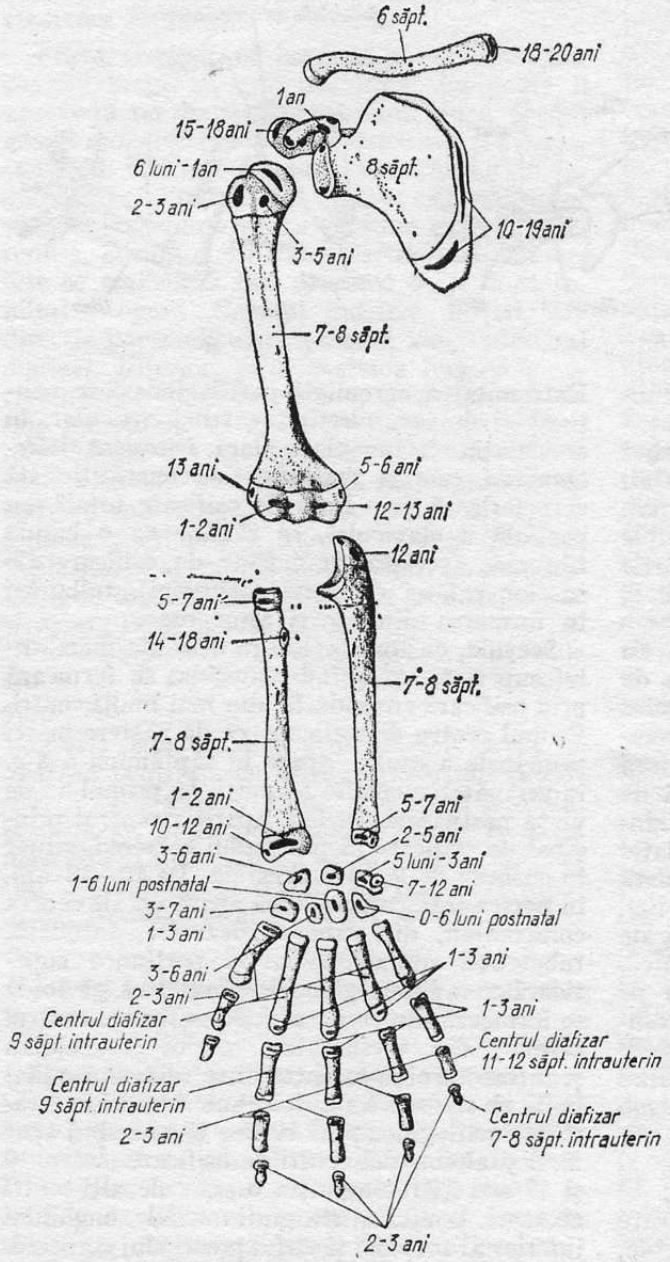


Fig. 191. — Datele apariției centrilor de osificare a scheletului membrului superior (după T. Lanz și W. Wachsmuth).

Radiusul, osul lateral al antebrațului începe osificarea prin centrul diafizar, în săptămînile a 7-a — a 8-a. La epifiza proximală, centrul capului radial apare la 5—7 ani și se sinostozează cu diafiza la 14—18 ani. Centrul tuberozității radiusului apare la 10—12 ani și fuzionează cu diafiza la 14—18 ani. La nivelul epifizei distale a radiusului centrul de osificare apare la 1—2 ani, iar al apofizei stiloide la 10—12 ani (fig. 191). Cartilajul de creștere distal dispare după 21 ani, epifiza distală crescînd mai mult în lungime decît cea proximală.

Ulna, osul medial al antebrațului, începe osificarea diafizei odată cu cea a radiusului, în săptămînile a 7-a — a 8-a. Epifiza proximală a ulnei se osifică în cea mai mare parte din centrul de osificare diafizar. Numai olecranul primește un centru

de osificare propriu, uneori şi al doilea pentru vîrf, la 12 ani, sau mai tîrziu. Cartilajul de creştere proximal se osifică între 13 şi 17 ani. Centrul de osificare al epifizei distale apare la 5—7 ani, iar cartilajul de creştere se osifică după 20 ani. Ca şi la radius, epifiza distală creşte mai mult în lungime.

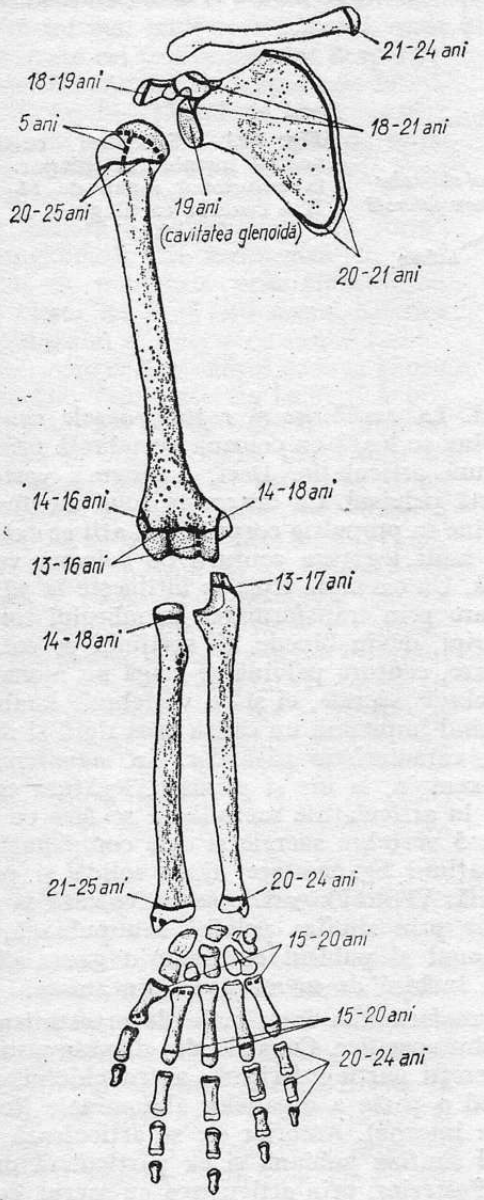


Fig. 192. — Datele osificării cartilajelor de creştere (epifizare) ale scheletului membrului superior (după T. Lanz şi W. Wachsmuth).

Oasele carpului se osifică după naştere, prin cîte un singur centru de osificare, excepţional pot să apară variante cu cîte doi centri. Apreciem ca fiind mai judicioase vîrstele de apariţie ale centrilor de osificare date de T. Lanz şi W. Wachsmuth, de care se va ţine seama şi pentru metacarpiene şi falange. Centri de osificare ai carpienilor apar după cum urmează:

— *Osul mare (Os capitatum):* 1—6 luni postnatal.

— *Osul cu cîrlig (Hamatum):* 0—7 luni.

— *Osul piramidal (Triquetrum):* 5 luni pînă la 3 ani şi 2 luni.

— *Osul semilunar (Lunatum):* 2 ani şi 1 lună —5 ani şi 5 luni.

— *Osul scafoid (Scaphoideum):* 3 ani şi 8 luni—6 ani şi 3 luni.

— *Osul trapez (Trapezium):* 3 ani şi 9 luni— 7 ani şi 6 luni.

— *Osul trapezoid (Trapezoideum):* 3 ani şi 9 luni—6 ani şi 8 luni.

— *Osul pisiform (Pisiforme):* 7 ani şi 10 luni — 12 ani.

Metacarpienele (I—V) prezintă diafiza şi cîte o singură epifiză, care, la primul este orientată proximal formînd *baza* acestuia şi la metacarpienele II—V este situată distal, alcătuind *capul*. Centri de osificare diafizari apar la toate metacarpienele în săptămîna a 9-a, în ordinea următoare: II, III, I, IV, V. Centri epifizari (distali) ai metacarpienelor II—V sau ai capului apar între 1 an şi 5 luni după naştere, pînă la 3 ani. Metacarpianul I, cu semnificaţie de falangă proximală a policelui, primeşte centrul epifizar (proximal) sau al bazei, între 1 an şi 5 luni, pînă la 3 ani şi 3 luni după naştere. În 6% din cazuri, metacarpianul I are şi un centru distal sau al capului, iar metacarpienele II şi V, un centru proximal, al bazei. Fuziunea centrilor diafizari cu cei epifizari se realizează între 15 şi 20 ani.

Falangele au cîte un centru diafizar şi unul epifizar. Primii centri diafizari apar la nivelul *falangelor distale*, în săptămînile a 7-a — a 8-a de viaţă intrauterină. Centrul epifizar al acestor falange, situat proximal apare la 2—3 ani după naştere. Tuberozitatea falangei distale se osifică desmal (os de investiţie). Urmează *falangele proximale*, ai căror centri diafizari îşi fac apariţia în săptămîna a 9-a, iar cei epifizari, proximali la 1—3 ani după naştere. *Falangele medii* primesc centrii diafizari în

săptămînile a 11-a — a 12-a, iar cei epifizari, proximali la 2—3 ani după naştere, deci în aceeaşi perioadă cu centrii epifizari ai falangelor distale. Epifizele se unesc cu diafizele între 20 şi 24 ani.

Oasele sesamoide ale membrului superior încep să se osifice la pubertate sau mai tîrziu; uneori rămîn neosificate tot timpul vieţii.

şi pubisului. Izolat, aceste trei părţi corespund scapulei, coracoidului şi procoracoidului, de la nivelul centurii scapulare. La centura pelvină, cele trei componente fuzionează, edificînd de fiecare parte cîte un os coxal, ale cărui părţi îşi pierd deci mobilitatea intrinsecă.

O altă particularitate în evoluţia centurii pelvine constă în modul ei de legătură cu trun-

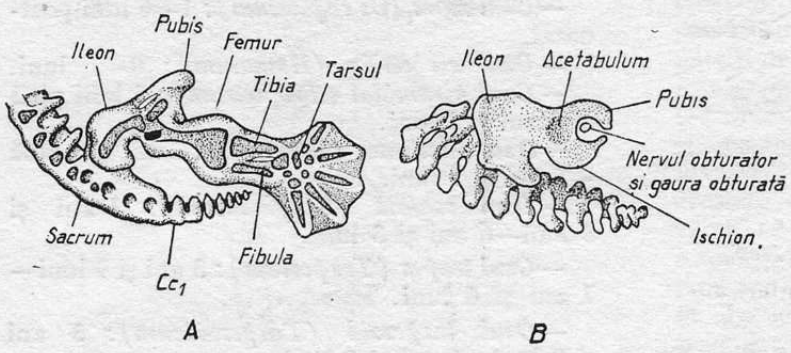


Fig. 193. — Scheletul cartilaginos al membrului inferior. A = la embrionul uman de 14 mm; B = coxalul cartilaginos în luna a 2-a.

3.7.1.3.2. Dezvoltarea scheletului membrelor inferioare

Scheletul membrelor inferioare, incluzînd oasele centurii pelvine şi extremităţile libere, prezintă o serie de particularităţi, imprimate de trecerea la ortostatism, de staţiunea şi locomoţia bipedă a omului.

Filogenetic, se ştie că însăşi apariţia membrelor este determinată de trecerea la viaţă terestră şi locomoţia pe sol. La vertebratele inferioare, corpul este mai apropiat de sol, în timp ce la tetrapodele mai evoluate şi în special la mamifere, distanţa dintre corp şi sol se măreşte. Ca urmare. membrele toracice şi pelvine devin coloane de susţinere şi deplasare a corpului, cu echilibru instabil (labil). În aceste condiţii, dintre cele două perechi de membre, rolul principal de propulsie revine membrelor pelvine, fapt care influenţează nu numai forma şi structura extremităţii libere, ci, mai ales, oasele centurii pelvine, de legătură cu trunchiul. Aceste oase formează totodată pelvisul, care, la sexul feminin, trebuie să permită expulsia fătului din uter la naştere.

Cerinţele funcţionale, amintite mai sus, duc la consolidarea centurii pelvine şi a legăturii ei cu scheletul trunchiului. De aceea, în blastemul cartilaginos al centurii pelvine (fig, 193), apar de fiecare parte cîte 3 centri primari de osificare, ce corespund ileonului, ischionului chiul. La *amfibiene* şi *reptile*, oasele centurii pelvine se leagă cu coloana vertebrală printr-o singură articulaţie. Deci, o singură vertebră poartă pelvisul. Cu cît creşte rolul membrelor pelvine în propulsia corpului, cu atît se extinde mai mult legătura centurii cu coloana vertebrală. Un exemplu tipic se întîlneşte la *păsări*, la care prin transformarea membrului toracic în aripi, devin bipede, în sprijinul pe sol. Ca urmare, centura pelvină se leagă nu numai de vertebrele sacrale, ci şi cu vertebrele lombare, formînd împreună un cadru osos rigid şi rezistent, caracteristic păsărilor. La *mamifere*, ca de exemplu, la urs şi primate, legătura coxalelor în articulaţiile sacro-iliace se face cu primele 3 vertebre sacrale şi este completată de formaţiuni ligamentare, fiind solidă şi puţin mobilă. Ventral coxalele se articulează la mamifere prin simfiza pelvină sau pubiană, iar ischionul şi pubisul circumscriu gaura obturată, închisă de membrana obturatoare.

Transformările imprimate de ortostatism la om sînt specifice. Coxalele sînt dispuse profund în pereţii părţii inferioare, a trunchiului, susţinînd o parte a organelor abdominale (fosele iliace interne). Anterior ele se articulează formînd simfiza pubiană şi ea particulară omului. Posterior, prin articularea cu sacrul, coxalele participă la formarea pelvisului osos.

Coxalul, ca toate oasele membrelor inferioare, se osifică pe model cartilaginos prin 3

centri primari de osificare, ce apar în viața intrauterină (fig. 194). Către sfîrșitul lunii a 3-a, la embrionul de 35 mm apare *centrul osului iliac*, situat în vecinătatea incizurii ischiatice mari. Centrul pentru *ischion* apare în luna a 4-a — a 5-a, la embrionul de 100 mm, iar la osul *pubis* în luna a 5-a — a 6-a cînd embrionul are lungimea de circa 175 mm. Osificarea progresează tot mai mult spre *acetabul*, unde pînă la pubertate cei trei centri sînt despărțiți printr-un cartilaj de creștere în formă de Y. La 10—13 ani, în acest cartilaj apar doi sau trei centri mici de osificare, dintre care unul este numit și os acetabular, care crește spre partea acetabulară a pubisului și are formă triunghiulară. El fuzionează cu osul pubis la pubertate prin sinostozare. La vîrsta de 7—8 ani ramul inferior al pubisului se unește cu ramul ischionului, completînd cadrul osos al găurii obturate. Tuberozitatea ischiatică primește un nucleu de osificare propriu, la 13—15 ani iar spina iliacă anteroinferioară, tuberculul pubic și spina ischiatică, la 15—16 ani. Sinostozarea coxalului se produce între 21 și 24 ani.

Femurul, primul os al extremității libere a membrelor inferioare, începe osificarea prin centrul primar diafizar, în săptămîna a 7-a de viață intrauterină, la embrionul de 15—18 mm lungime. Din centrul diafizar se osifică și colul femural. La nivelul epifizei proximale mai apar 3 centri: centrul capului, între 8 luni și 1 an de viață postnatală; centrul trohanterului mare între 3 și 5 ani și al trohanterului mic la 10 ani. Cartilajul epifizar (de creștere) de la nivelul colului anatomic și baza trohanterului mare se osifică la 16—20 ani, mai devreme decît al epifizei distale, care crește mai mult decît cea proximală. La naștere, unghiul dintre colul femural și diafiză este în medie de 135° (117°—143°). Pînă la vîrsta de 3 ani el suferă o *valgizare* (144°) și ulterior, o *varizare*. De asemenea capul și colul femural se vor torsiona cu 14° în direcție anterioară. *Epifiza distală* a femurului, împreună cu cea proximală a tibiei, sînt primele și singurele epifize din întreg scheletul, care primesc centrul de osificare *înainte de naștere*. Centrul epifizei distale a femurului (descris de Béclard, căruia îi poartă numele), apare în lunile 8—9 de viață intrauterină. Cartilajul de creștere (epifizar), al epifizei distale se osifică după 20 ani, această epifiză crescînd mai mult în lungime decît epifiza proximală (fig. 195).

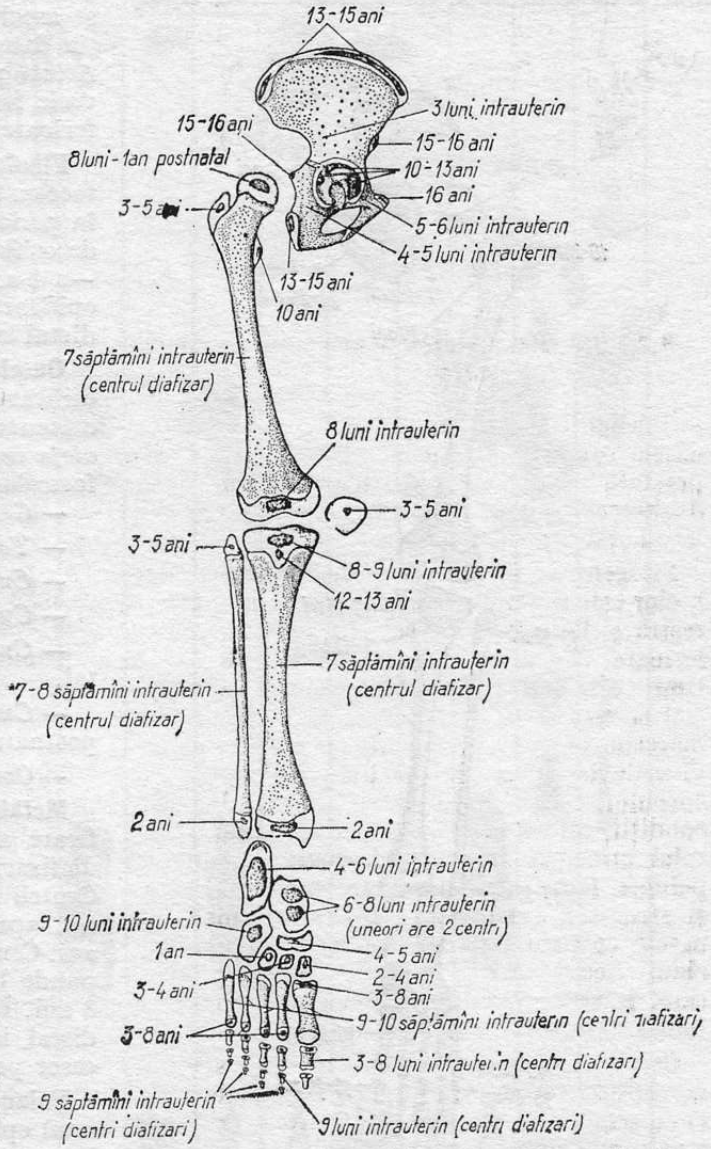


Fig. 194. — Datele apariției centrilor de osificare ai scheletului membrului inferior (după T. Lanz și W. Wachsmuth).

Rotula sau **patella** se osifică printr-un singur centru, care apare între 3 și 5 ani.

Tibia, principalul os al scheletului gambei, capătă centrul primar diafizar în săptămîna a 7-a, la embrionul de 19 mm lungime. În circa 77% din cazuri, în luna a 9-a de viață intrauterină, apare centrul de osificare al epifizei proximale. În alte cazuri apare în prima lună după naștere. La 12—13 ani își face apariția centrul de osificare al tuberozității tibiei. Epifiza distală, împreună cu maleola, se osifică printr-un centru, ce apare la 2 ani. Cartilajul epifizar proximal dispare între 19 și 24 ani, iar cel distal la 16—19 ani, ceea ce explică creșterea mai mare în lungime a epifizei proximale. La naștere, fața articulară proximală a tibiei este înclinată cu 25—39° în direcție posterioară (retroversiune), fapt care explică la sugar poziția ușor flectată a genunchiului. Aceeași epifiză este înclinată puțin medial. Aceste poziții se asociază la nou-născut cu abducția și rotația laterală a coapsei, în articulația șoldului. Aceste poziții sugerează abținerea de la manevrele forțate de repoziționare a membrelor inferioare la nou-născut și sugar.

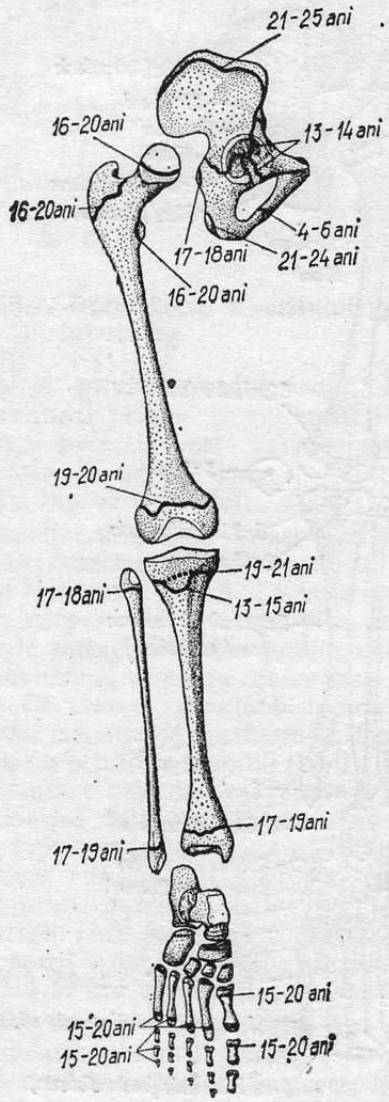


Fig. 195. — Datele osificării cartilajelor de creștere (epifizare) ale scheletului membrului superior (după T. Lanz și W. Wachsmuth).

Fibula, în stadiul cartilaginos, vine în contact cu femurul și calcaneul, deci este mai lungă în perioada embrionară decît ulterior. Centrul de osificare diafizar apare în săptămînile a 7-a —a 8-a, la embrionul de circa 20 mm. Centrul epifizar proximal apare la 3—5 ani, iar cel distal la 2 ani.

Oasele tarsului prezintă cîte un centru de osificare cu vîrste de apariție diferite. Centrii calcaneului, talusului și cuboidului apar în *viața intrauterină,* iar ai navicularului și cuneiformelor, *postnatal.*

— *Calcaneul:* 4—6 luni, viață intrauterină,

— *Talusul:* 6—8 luni, viață intrauterină.

— *Cuboidul:* 9—10 luni, viață intrauterină.

— *Cuneiformul lateral* (III): 1 an, postnatal.

— *Cuneiformul medial* (I): 2—4 ani, postnatal.

— *Cuneiformul intermediar* (II): 3—4 ani, postnatal.

— *Osul navicular:* 4—5 ani, postnatal.

Metatarsienele (I—V) prezintă centri de osificare asemănători cu metacarpienele. Centrii diafizari apar în săptămînile a 9-a —a 10-a. Centrii epifizari sau ai capului, orientați distal, apar la metatarsienele II-V între 3 și 8 ani. Centrul epifizar al metatarsianului I corespunde bazei (proximal) și apare tot între 3 și 8 ani. În 6% din cazuri el posedă și un centru distal, iar metatarsienele II și V, un centru accesor proximal.

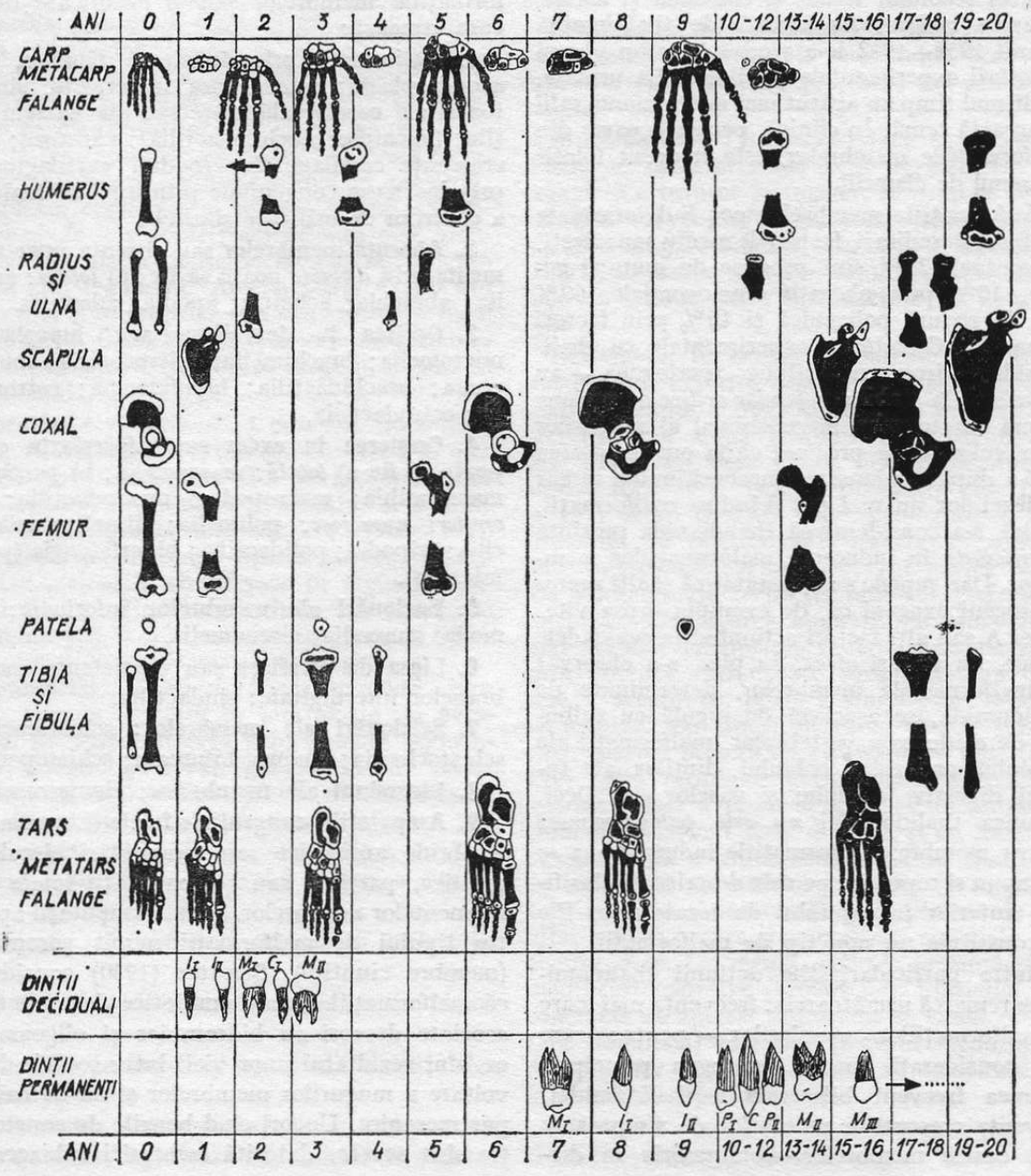
Falangele prezintă un centru diafizar și cîte unul epifizar orientat asemănător cu al primului metatarsian: proximal. Centrii diafizari apar mai întîi la falangele distale în săptămîna a 9-a, după care urmează ai falangelor proxi-

male la 3—8 luni şi, în final, falangele medii în luna a 9-a intrauterină. Centrii epifizari, proximali, apar după naştere, între 3 şi 4 ani.

Oasele sesamoide ale membrelor inferioare, mai constant întîlnite, se află pe faţa plantară a articulaţiei metatarso-falangiene I, cu un sesamoid medial şi altul lateral. Ele se osifică la fete între 8 şi 10 ani şi la băieţi între 11 şi 13 ani. Uneori, în tendonul muşchiului peronier lung se află un sesamoid cartilaginos, care se poate osifica.

Tabelul nr. IX prezintă sinoptic, în ani, osificarea scheletului şi vîrsta de apariţie a dinţilor deciduali şi permanenţi.

Tabelul IX



3.7.1.4. Malformaţiile congenitale ale membrelor

În timpul *Renaşterii*, malformaţiile congenitale ale membrelor erau considerate curiozităţi şi obiecte de muzeu, după care au fost folosite ca ilustraţii ale atlaselor de anatomie patologică. Analiza lor ştiinţifică a început către sfîrşitul secolului trecut şi continuă şi astăzi, deoarece *embriopatia* indusă de thalidomină în anii 1958—1962 le-a readus în prim planul cercetării experimentale şi clinice. Ca urmare, în ultimul timp au apărut mai multe monografii cu această temă. În clinică, pentru o parte din malformaţiile membrelor, este frecvent folosit termenul de **dismelii.**

Malformaţiile membrelor pot fi determinate de: factori ereditari, factori de mediu sau micşti. Procentual, 20% sînt produse de mutaţii genice, 10% prin aberaţii cromozomiale, 60% sînt de natură poligenică şi 10% prin factori de mediu. Cercetările experimentale cu thalidomidă — drog cu acţiune teratogenă — au contribuit la stabilirea *fazelor critice* de acţiune asupra blastemului mezenchimal al mugurilor membrelor şi s-a precizat că la om după ziua a 36-a după condensarea mezenchimului radiar al degetelor nu mai pot fi induse malformaţii. Iniţial, s-a considerat că thalidomida prezintă *specificitate* în inducerea malformaţiilor membrelor. Dar, repede s-a constatat că şi alţi agenţi teratogeni exogeni ca, de exemplu, lipsa vitaminei A sau alţi factori acţionînd în perioadele critice, au acelaşi efect. În plus, s-a observat că malformaţiile membrelor, determinate de thalidomidă, se asociază de regulă cu tulburări de osificare a vertebrelor, malformaţii ale craniului, creierului, ochiului, dinţilor, ale tubului digestiv, cordului şi vaselor etc. Deci, acţiunea thalidomidei *nu este patognomonică* pentru membre. Malformaţiile induse de ea se suprapun şi reproduc pe cele descrise şi clasificate anterior în capitolul de teratologie. Ele nu constituie un nou tip de malformaţii.

Dintre particularităţile acţiunii thalidomidei se remarcă următoarele: frecvenţa mai mare a malformaţiilor membrelor — pentru care este considerată factor teratogen principal; acţiunea frecvent bilaterală a thalidomidei; frecvenţa crescută a proceselor de sinostozare între oasele membrelor — obligatorie în dismeliile axiale şi facultativă în cele distale; tendinţa de hipoplazie proximo-distală, cînd afectează humerusul şi disto-proximală, cînd este interesat osul radius etc.

Clasificarea malformaţiilor membrelor. După modul de producere şi în concordanţă cu denumirile din *Nomina Embryologica* (1977), în care termenii au fost judicios simplificaţi, malformaţiile membrelor pot fi clasificate după cum urmează:

1. Malformaţii prin deficienţe tisulare, ca: acondroplazia; osteogeneza imperfectă, sinostozări ale oaselor alăturate sau ale extremităţilor (exemplu: anchilodactilia); exostoze; excrescenţe cartilaginoase (noduli cartilaginoşi) pseudoartroze congenitale prin lipsă de fuziune a centrilor de osificare şi altele.

2. Absenţa membrelor sau absenţa **unor segmente** prin *aplazie* poate să fie: a) *totală:* amelia; abrachia; acheiria; apodia; adactilia.

3. Oprirea în dezvoltare sau **hipoplazia:** micromelia; brachimelia; microcheiria; micropodia; brachidactilia; hipofalangia; ectromelia; ectrodactilia.

4. Creşterea în exces sau **hiperplazia** care poate să fie a) *totală:* macromelia; b) *parţială:* macrobrahia; macropodia; macrodactilia; c) *creşteri numerice:* polimelia; dimelia; tribrachia; tripodia; polidactilia; hiperfalangia (polifalangia).

5. Fuzionări ale membrelor inferioare: simelia, simpodia; sirenomelia.

6. Lipsa de atrofiere sau persistenţa membranelor interdigitale: sindactilia.

7. Scizionări ale membrelor: schistomelia; schistocheiria; manus bifurcata; schistopodia.

8. Inversiuni ale membrelor: eleuteromelia.

9. Amputaţiile congenitale fetale determinate de bride amniotice sau strangulări circulare atretice, parţiale sau cu amputaţii totale ale segmentelor membrelor. Aceste amputaţii aparţin tipului de malformaţii numit **peromelie** (membre ciuntite). Streeter (1930) consideră că malformaţiile fetale amniotice de acest tip, asociate deseori cu hidramnios şi oligoamnios, sînt rezultatul unor vicii intrinseci de dezvoltare a mugurilor membrelor şi nu de cauze pur mecanice. Uneori cînd benzile de constricţie sînt severe, datorită ischemiei subiacente

se pot produce gangrene intrauterine. Cel mai frecvent constricțiile afectează părțile distale ale membrelor, dar se pot întîlni și la braț, ori coapsă.

3.7.1.4.1. Principalele tipuri de malformații

În continuare se vor prezenta principalele tipuri de malformații ale membrelor.

Amelia *(Amelia)*, cea mai gravă malformație a membrelor, constă în aplazia totală a extremității libere a membrelor superioare și inferioare (fig. 196 și 197). Obișnuit, sînt prezente oasele centurilor, dar ele au anumite caractere regresive. De exemplu, în amelia membrelor superioare, centura scapulară prezintă: hipoplazia claviculei și scapulei; lipsa cavității glenoide a scapulei; acromionul este alungit și articulația acromioclaviculară proeminentă sub tegument. Amelia poate fi uni- sau bilaterală și interesează una sau ambele perechi de membre. Cauzele care o determină sînt ereditare sau agenți teratogeni exogeni, în special thalidomida.

Focomelia *(Phocomelia)* poate fi malformație de cauză ereditară, dar cel mai frecvent este indusă de thalidomidă. Ea se caracterizează prin aplazia brațului, antebrațului și mîinile inserate în regiunea umărului (fig. 196 și 197). La membrele inferioare lipsesc coapsa și gamba, iar picioarele sînt fixate în regiunile șoldului. De menționat că mîinile sau picioarele existente pot fi scizionate — tip *manus bifurcata* — sau cu malformații ale degetelor.

Hemimelia *(Hemimelia)* sau „membre ciuntite", termen sinonim în teratologie cu **peromelia,** se caracterizează prin absența segmentelor distale, antebraț, gambă mînă picior sau numai a degetelor. Unele dintre acestea sînt amputații congenitale fetale.

Abrachia *(Abrachia)* constă în lipsa de dezvoltare (aplazia) humerusului și deci a brațului sau a antebrațului.

Acheiria *(Acheiria)* reprezintă absența mîinii.

Apodia *(Apodia)* constă în absența piciorului.

Adactilia *(Adactylia)* reprezintă absența degetelor.

Micromelia *(Micromelia)* se caracterizează prin membre superioare sau inferioare scurte, dar cu prezența tuturor părților scheletice și dezvoltarea proporțională a segmentelor. Membre scurte și disproporționate față de lungimea trunchiului se întîlnesc în **acondroplazie,** determinată de osificarea precoce a cartilajului de creștere sau în nanisme.

Microcheiria *(Microcheiria)* reprezintă mîna scurtă, iar **micropodia** *(Micropodia)*, piciorul scurt.

Brachimelia *(Brachimelia)* constă în hipoplazia unor segmente ale membrelor, care rămîn scurte, ca de exemplu, braț sau antebraț scurt.

Brachidactilia *(Brachidactylia)* sau degete scurte se caracterizează prin dezvoltarea incompletă a tuturor falangelor, în timp ce **hipofalangia** *(Hypophalangia)* reprezintă hipoplazia unei singure falange, respectiv a falangelor izolate ale unuia sau mai multor degete. Ambele se traduc prin **microdactilie** *(Microdactylia)*.

Ectromelii. În cadrul dismeliilor sînt diagnosticate și descrise deseori în clinică malformațiile numite **ectromelii,** a căror frecvență a crescut mult după administrarea thalidomidei. Ele se întîlnesc atît la nivelul membrelor superioare, cît și la cele inferioare (fig. 196 și 197) și au devenit teme monografice. S-a constatat că electromeliile membrelor superioare interesează cel mai frecvent partea radială a scheletului, respectiv radiusul, policele și uneori cu participarea humerusului, ulna fiind mai stabilă. Hipoplazia radială, caracterizată prin absența extremității proximale sau distale a acestui os, poate fi simplă, dar deseori se asociază cu sinostoza radio-ulnară, dintre extremitatea prezentă a radiusului și ulnă (fig. 196). Altă formă de ectromelie o constituie aplazia totală a radiusului, scheletul antebrațului fiind format doar de ulnă și cu lungime cvasinormală a antebrațului. Ea se însoțește de sinostoze ale oaselor carpului și tarsului, considerate a fi consecința unor procese de inhibiție în formarea articulațiilor sinoviale ale acestor oase. De regulă, policele prezintă și el modificări regresive (hipoplazie). Statistic, s-a constatat că aplazia radiusului de cauză ereditară (familială) este mai frecvent întîlnită în dreapta, iar cea determinată de thalidomidă, la membrul superior stîng.

Clinic, se descriu două forme mari de ectromelie: axială și distală.

Ectromelia axială este de trei tipuri: lung, intermediar şi scurt.

Tipul lung se caracterizează prin absenţa radiusului, policelui şi indexului; este absentă partea proximală a humerusului — cu brachimelie. Uneori aplazia radială este bilaterală şi se asociază cu *luxaţia congenitală a umărului*, prezentînd: lipsa părţii proximale a humerusului şi un rest al capului humeral în axilă; *scapulae alatae;* acromioanele deplasate anterior.

Tipul intermediar se caracterizează prin lipsa completă a radiusului şi hipoplazia marcată a humerusului.

Tipul scurt se caracterizează prin brachimelie, lipsa completă a humerusului şi radiusului, fiind prezentă doar ulna.

Ectromelia distală este de mai multe tipuri şi interesează radiusul şi degetele radiale. Radiusul poate fi hipoplazic, iar în alte tipuri există aplazie totală sau parţială a radiusului. Policele este hipoplazic, alteori prezintă trifalangie sau poate fi absent (adactilia policelui). În ectromelia distală sinostozările sînt aproape absente.

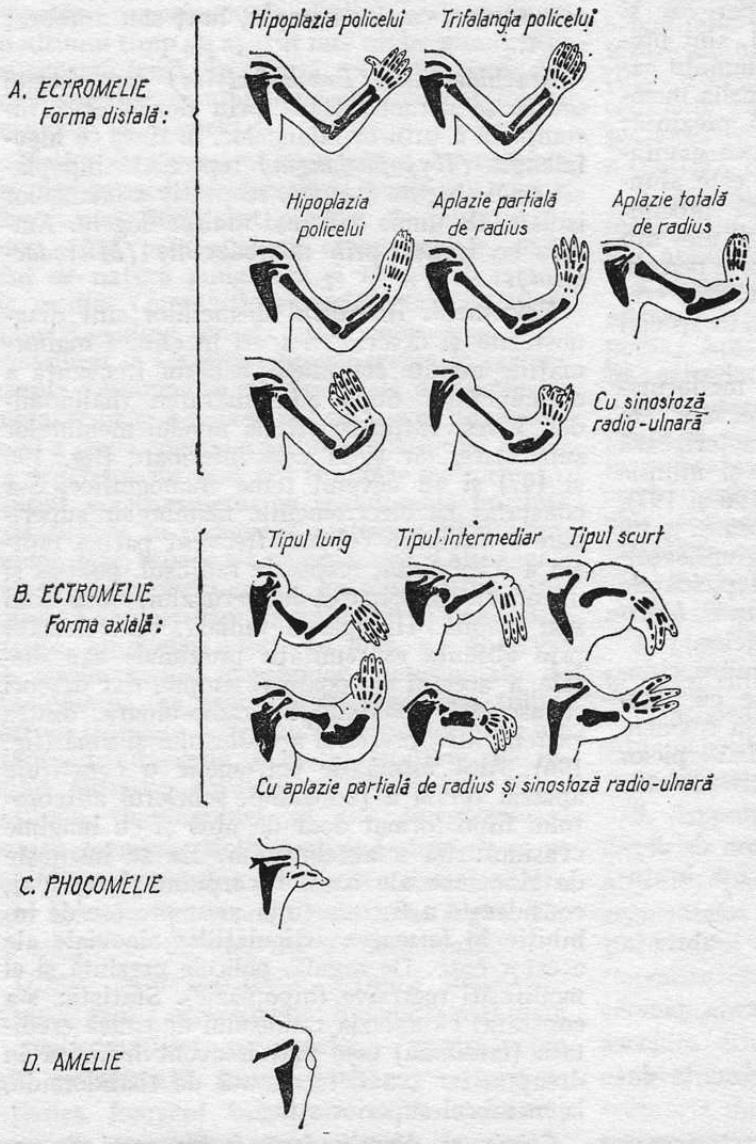


Fig. 196. — Dismelii ale membrelor superioare (schematic, după H.G. Willert şi H.L. Henkel, 1969).

După cum se constată, hipo- şi aplaziile radiusului sînt cele mai frecvente. Modificările ulnei sînt totdeauna secundare. Ulna poate fi îngroşată, sinostozată cu radiusul, curbată sau înclinată lateral. Ectromeliile axiale prezintă combinaţii radius — humerus, existînd parcă un ax de malformaţie. Tendinţa de reducere a lungimii humerusului este de regulă proximo-distală, iar a radiusului disto-proximală. Sinostozările sînt aproape o regulă în ectromeliile axiale şi amplu studiate, mai ales după accidentul thalidomidei. Uneori, în afară de sinostozări radio-ulnare, se pot întîlni sinostozări ale celor trei oase la nivelul cotului şi asocieri cu sinostaze metacarpofalangiene. Microscopic, s-a constatat că sinostozările sînt consecinţa tulburărilor de condrogeneză. Resturile osoase arată stadiul de maturizare al malformaţiei. Cînd radiologic sinostozările apar tîrziu, ele traduc întîrzierea osificării. Osul creşte în lungime doar dacă rămîne un rest al cartilajului de creştere.

Ectromeliile membrelor inferioare se clasifică asemănător cu cele superioare (fig. 197).

Macromelia *(Macromelia)*, după cum reise din prefix, reprezintă dezvoltarea în exces,

totală sau proporțională a membrelor, care sînt lungi, ca de exemplu, în gigantism.

Macrobrachia *(Macrobrachia)* constă în dezvoltarea exagerată a unui segment al membrelor (braț. antebraț).

Macrocheiria *(Macrocheiria)* se caracterizează prin dezvoltarea în exces a mîinii.

Macropodia *(Macropodia)*, piciorul lung.

Macrodactilia *(Macrodactyila)* clasic numită megalodactilie, reprezintă degetele lungi în totalitate și frecvent a degetelor izolate. Ea poate fi de două tipuri. Într-un tip, interesează oasele, tendoanele și formațiunile neurovasculare, care sînt mărite proporțional. Alt tip, afectează îndeosebi părțile moi, prezentînd abundență de țesut fibroadipos sau tumefacția degetelor, ori limfangioame și hemangioame. Cînd afectează și nervii, tumefacția corespunde teritoriului nervului median la mînă și al nervului plantar medial la picior. Uneori, deformația degetelor este asimetrică. În gigantismul distal cuprinde, de regulă, extremitățile degetelor.

Polimelia *(Polymelia)* constă în membre supranumerare.

Dismelia *(Dismelia)* constă în membre duble.

Polidactilia *(Polydactylia)* este frecvent familială și de cauză autozomal dominantă. Ea semnifică degetele supranumerare, situate pe partea radială sau ulnară a mîinii, ori pe cea tibială sau fibulară a piciorului. Se produce prin exagerarea împărțirii (superpartitio) mezenchimului plăcii mîinii sau piciorului. Este mai frecventă la negri, la care s-a arătat că este rar întîlnită sindactilia, în comparație cu albii. Uneori este asociată cu diverse sindroame malformative.

Hiperfalangia *(Hyperphalangia)* sau polifalangia constă în falange supranumerare cu macrodactilie. Frecvent se întîlnește la nivelul policelui, fiind numită trifalangia policelui *(Triphalangia pollicis)*.

Simelia *(Symmelia)* este specifică membrelor inferioare și se caracterizează prin fuziunea medială a membrelor inferioare, cu piciorul dublu. Fuziunea piciorului se numește **simpodie** *(Sympodia)*.

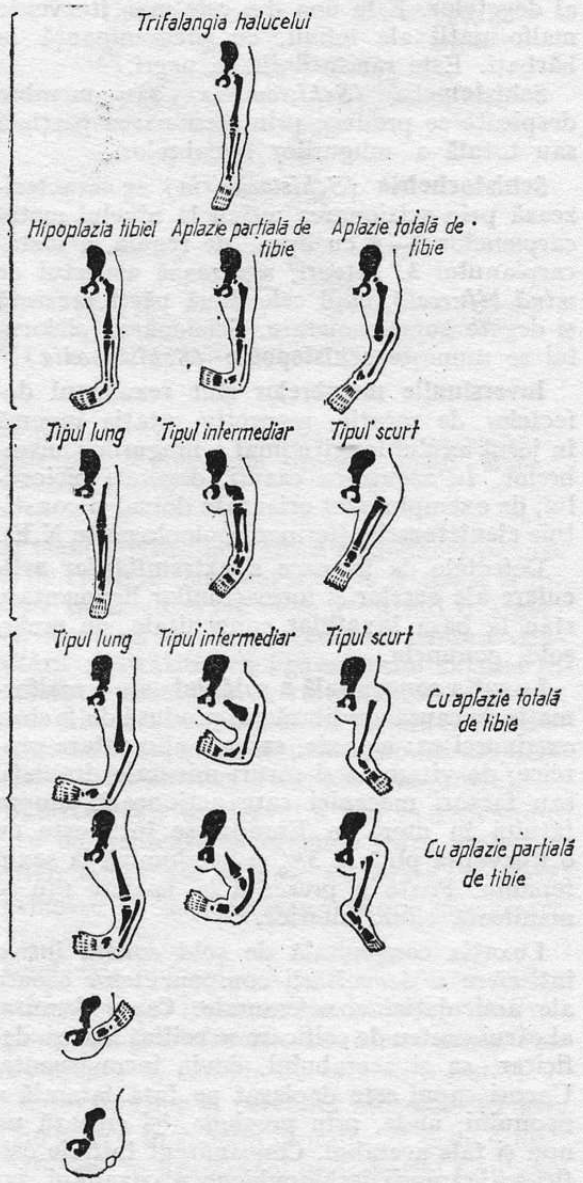


Fig. 197. — Dismelii ale membrelor inferioare (schematic, după H.G. Willert și H.L. Henkel, 1969).

Sirenomelia *(Sirenomelia)* constă în fuziunea pronunțată a membrelor inferioare, dînd aspectul de picior unic, de formă conică și fără simpodie completă.

Sindactilia *(Syndactylia)*, obișnuit ereditară, se caracterizează prin degete fuzionate, două sau mai multe degete. Se produce prin lipsa de resorbție a membranelor interdigitale sau prin fuziunea mezenchimului radiar al degetelor. Este una din cele mai frecvente malformații ale mîinii, cu predominanță la bărbați. Este rar întîlnită la negri.

Schistomelia *(Schistomelia)* sau membre despicate se produce prin scizionarea parțială sau totală a mugurilor membrelor.

Schistocheiria *(Schistocheiria)* se caracterizează prin scizionarea mîinii la nivelul metacarpienelor 2—4 cu lipsa, de regulă, a metacarpianului 3. Alteori, realizează aspectul de *mînă bifurcată*, cînd cele două părți prezintă și degete supranumerare. Scizionarea piciorului se numește **schistopodie** *(Schistopodia)*

Inversiunile membrelor sînt rezultatul defectelor de rotație, respectiv rotația inversă în jurul axului longitudinal a mugurilor membrelor. În asemenea cazuri, degetele piciorului, de exemplu, sînt orientate dorsal și constituie **eleuteromelia** (termen neomologat în N.E).

Defectele de formare a **extremităților articulare ale oaselor** și formațiunilor ligamentare stau la baza **luxațiilor** congenitale, de umăr, șold, genunchi.

Luxația congenitală a șoldului este o malformație de cauză ereditară sau produsă de factori extrinseci ca: hipoxie, carențe alimentare proteice, de vitamine și săruri minerale, iradiații sau factori mecanici care acționează asupra fătului în uter. În Europa se întîlnește cu o frecvență pînă la 3% și predomină la sexul feminin. Poate fi prezentă la naștere sau se manifestă clinic ulterior.

Luxația congenitală de șold constă într-o întîrziere a dezvoltării componentelor osoase ale articulației coxofemurale. Capul femural al cărui centru de osificare se osifică lent și deficitar, ca și acetabulul, devin incongruente. Uneori capul este deplasat pe fața laterală a ileonului, unde, prin presiune, își creează un nou și fals acetabul. Concomitent întîrzie osificarea ramurii ischiopubiene a coxalului, iar formațiunile ligamentare și capsula sînt laxe și slab dezvoltate.

În asemenea condiții membrul inferior apare scurtat și rotat lateral, iar mersul este clătinat. Modificările din șold atrag deformări ale coloanei vertebrale (lordoză), tulburări de statică și dinamică.

● **Malformațiile prin tulburări ereditare metabolice**

Aceste malformații interesează de regulă întreg sistemul osteoarticular.

Osteogeneza imperfectă este o afecțiune ereditară ce se transmite la mai multe generații. Substratul său îl constituie alterarea genetică a procesului de formare a fibrelor colagene din cele reticulare, cu grave tulburări de osificare encondrală și subperiostală (desmală), determinate de vicii metabolice ale osteoblastelor. Ca urmare, oasele scheletului sînt moi și cu fracturi multiple. Se însoțește de hipoacuzie sau surditate, scolioze congenitale, sclere albastre, hernii congenitale etc.

Gargoilismul *(sindromul Hurler)* are la bază tulburări ale mucopolizaharidelor, ce se depun în exces în os și în alte organe, fiind o afecțiune genetică autozomal recesivă. Se însoțește de micromelie, nanism, nas în șa, hidrocefalie etc.

Osteocondrodistrofia deformantă (boala Morquio) este frecvent întîlnită și se caracterizează prin tulburări de dezvoltare și osificare a epifizelor oaselor lungi.

Displazia diafizară progresivă, mai rară, se manifestă prin scleroza simetrică, fusiformă, a diafizelor oaselor lungi.

Displazia fibroasă este o boală ereditară cu tulburări în formarea mezenchimului. În această afecțiune osul spongios și stratul profund al diafizei — dinspre cavitatea medulară (endostul) este înlocuit cu țesut fibros, traversat de trabecule osoase subțiri.

Exostozele cartilaginoase multiple se caracterizează prin excrescențe cartilaginoase ce pot fi parțial osificate, situate la nivelul metafizelor oaselor lungi. Se pot întîlni însă și la scapulă și metacarpiene. Ele reprezintă anomalii locale de dezvoltare a periostului și cartilajului și se transmit ereditar.

3.7.2. DEZVOLTAREA ARTICULAȚIILOR

Articulațiile sînt organe de *origine mezenchimală*, ca și oasele scheletului, pe care le leagă între ele. După natura țesuturilor care

le formează, sînt clasificate în *Nomina Anatomica*, în: a) articulaţii fibroase; b) cartilaginoase şi c) sinoviale (fig. 198). Toate trei tipurile se dezvoltă din *mezenchimul interzonal*, numit şi *blastem articular* sau *disc intercondral*.

al ligamentului sutural. Nu s-au observat semne de creştere în suturile adulte, la nivelul cărora ligamentul sutural este mult mai subţire. În unele suturi, cum sînt sutura sagitală a craniului şi mediană a palatului dur, pe marginile oaselor sau în ţesutul sutural, s-a eviden-

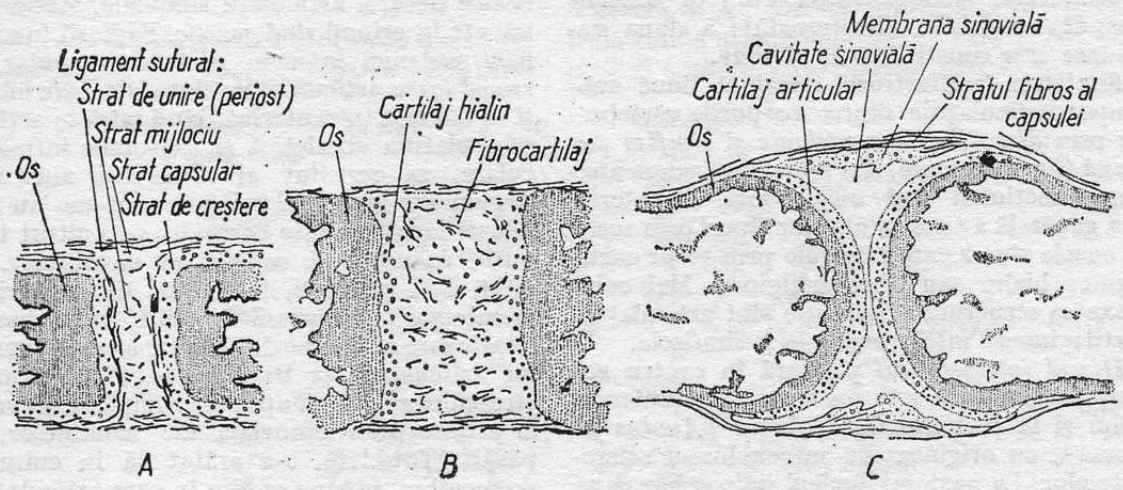


Fig. 198. — Trei tipuri de articulaţii: A = articulaţie fibroasă (sutură) cu straturile ligamentului sutural; B = articulaţie cartilaginoasă (simfiza pubiană) şi C = articulaţie sinovială (după Moffett jr., 1965).

3.7.2.1. Articulaţiile fibroase

Articulaţiile fibroase, mai simple ca structură şi cu mobilitate redusă, sînt reprezentate de suturi, sindesmoze şi gonfoze.

Suturile sînt articulaţiile dintre oasele craniului. *Sindesmozele* formează categoria de articulaţii fibroase, în care legătura dintre oase se realizează prin membrane interosoase şi ligamente. *Gonfozele* sînt reprezentate de articulaţiile alveolodentare.

Dezvoltarea suturilor a fost descrisă amplu de Pritchard şi colab. (1956). Ei susţin că mezenchimul dintre marginile oaselor între care se formează o sutură, se diferenţiază, alcătuind *ligamentul sutural*. Acest ligament prezintă cinci straturi care separă marginile osoase şi două straturi periostice care le unesc la suprafaţă (fig. 198). În viaţa fetală şi perioada de creştere postnatală, formarea de ţesut osos are loc în două straturi marginale, proliferative, ce corespund stratului profund, osteogen, al periostului de pe feţele nesuturale ale oaselor. Ţesutul osos, astfel format, se extinde din ambele margini către stratul mijlociu ţiat ţesut cartilaginos. După terminarea perioadei de creştere ligamentul sutural poate fi înlocuit total cu ţesut osos, realizînd o *sinostiză*. Pornind de la observaţiile asupra dezvoltării şi stratificării ligamentului sutural în prezent se consideră că transformările morfologice ale mezenchimului în formarea suturilor, se întîlnesc şi în etapele timpurii ale dezvoltării articulaţiilor sinoviale (vide infra).

Sindesmozele se dezvoltă din mezenchimul ce se condensează şi dispune între modelele cartilaginoase ale oaselor alăturate, a cărui organizare dă naştere *membranelor interosoase* şi *ligamentelor*.

Gonfozele se formează prin organizarea mezenchimului din jurul sacilor dentari primitivi. *Ligamentul periodontal* sau *alveolodentar* se structurează în funcţie de rata de creştere a rădăcinii dinţilor şi peretelui alveolar. El are rol nu numai în funcţia dintelui, ci şi în erupţie. Uneori, în ligamentul periodontal s-au găsit zone de fibrocartilaj, ca în suturi şi chiar anchiloza dintelui prin *sinostozare*.

3.7.2.2. Articulațiile cartilaginoase

Articulațiile cartilaginoase sînt temporare și permanente. Din cele *temporare* fac parte *cartilajele epifizare*, de *creștere*. Cele *permanente* sînt reprezentate de **sincondroze:** *craniene* (sfenooccipitală, sfenopietroasă etc.) și *sternale* manubriosternală, xifosternală); a doua variație este constituită de **simfize.**

Simfizele (amfiartroze) prezintă două subgrupe: articulațiile dintre corpurile vertebrelor prin *discurile intervertebrale* și *simfiza pubiană* (fig. 198), care, din punct de vedere anatomo-funcțional sînt *amfiartroze*. Caracteristica generală a tuturor acestor tipuri este aceea că oasele sînt legate între ele prin țesut cartilaginos hialin sau fibrocartilginos. Mai complexe ca structură și evoluție sînt articulațiile cartilaginoase intervertebrale și simfizele.

Discul intervertebral prezintă în centru *nucleul pulpos*, care este un vestigiu al notocordului și la periferie *inelul fibros (Anulus fibrosus)*, cu originea din mezenchimul sclerotoamelor. La naștere, nucleul pulpos începe să fie invadat și el de țesut fibrocartilaginos. Acest proces se continuă tot timpul vieții, încît la senescență celulele notocordale sînt aproape dispărute, iar substanța mucoidă, în mare parte, este înlocuită de fibrocartilaj. Concomitent scade conținutul în apă al nucleului pulpos, care la naștere este de 90%, iar la senescență de 70%.

● **Simfiza pubiană,** dezvoltată din mezenchimul ventral dintre cele două coxale, suferă și ea o serie de modificări în viața postnatală. Inițial, țesutul mezenchimal se transformă în *cartilaj hialin.* Odată cu înaintarea în vîrstă, el devine fibrocartilaj, în centrul căruia poate apare un *spațiu simfizar*, variabil. Suprafețele articulare rămîn acoperite de cartilaj hialin. În cursul fiecărei sarcini cartilajul simfizar proliferează excesiv și scade în grosime după naștere. Modificările morfologice ale simfizei pubiene sînt atît de constante și regulate, încît pot constitui criterii de apreciere a vîrstei individuale, în perioada dintre 18 și 50 ani.

3.7.2.3. Articulațiile sinoviale

Articulațiile sinoviale, numite și **diartroze,** sînt cele mai mobile și complexe ca structură (fig. 198), fapt pentru care dezvoltarea lor a fost amplu studiată.

Ele se dezvoltă din *mezenchimul interzonal*, de regulă, între oasele encondrale. Așa cum astăzi este bine stabilit că prin determinare genetică osteoblastele diafizare produc numai țesut osos compact, iar cele epifizare țesut spongios, tot așa forma și structura, caracteristice fiecărei articulații sinoviale, sînt determinate în primul rînd *genetic*. Factorii funcționali mecanici intervin în mod secundar, în *remodelarea* articulațiilor sinoviale, care începe și ea în viața intrauterină, cînd intră în acțiune musculatura scheletică și presiunile intraarticulare, ca rezultat al tonusului muscular. Argumente în sensul celor de mai sus au fost aduse de numeroase cercetări pe culturi timpurii, *in vitro*, de muguri ai membrelor. În 1934, Fell și Canti, în culturi de muguri ai membrelor la embrioni de găină, au realizat o ierarhizare a datelor de apariție a componentelor articulare, iar Bradley, în 1970, demonstrează dezvoltarea aproape completă, *in vitro*, a articulațiilor sinoviale ale membrelor, la păsări. Totodată, s-a arătat că în culturile de membre, într-un stadiu în care articulațiile s-au individualizat, dacă nu se imprimă mișcări segmentelor articulare, se produce fuziunea prin țesut fibros și *anchiloza* acestora. Capacitatea de *autodiferențiere* a articulațiilor sinoviale nu este deci absolută.

Mezenchimul interzonal, cu capacitate prospectivă articulară, prezintă particularități și evoluție proprii. El nu se individualizează înaintea diferențierii modelelor cartilaginoase ale scheletului, al căror strat periferic este format de *pericondru*. Webster și Gross (1970), au arătat că substanța intercelulară a mezenchimului articular este bogată în *acid hialuronic. In vitro*, celulele sale se deosebesc de fibroblaste prin capacitatea de a produce *fibrină* și o *substanță mucoidă*. Odată cu apariția modelelor cartilaginoase între capetele lor, mezenchimul interzonal sau discul intercondral, lipsit de vase sanguine, se organizează, realizînd o *structură trilaminară*. El se dispune în două *straturi dense*, ce îmbracă pericondrul de înveliș al extremităților cartilaginoase sau *pericondrul intraarticular*, și un *strat intermediar*, lax. H. Andersen (1962) a evidențiat în acest strat cantități mari de *mucopolizaharide acide*. Stratul intermediar se continuă la periferia regiunii articulare cu mezenchimul general

pericondral al membrului, de exemplu, care este vascularizat, numit și *mezenchim extrablastemal*. O parte a mezenchimului extrablastemal se condensează spre a forma *capsula articulară*, în *continuitate* cu pericondrul modelelor cartilaginoase iar în capsulă se vor diferenția ulterior *ligamentele articulare capsulare* (fig. 199).

Haines (1947) susține că straturile dense ale mezenchimului interzonal și o parte a stratului intermediar vor fi încorporate și participă împreună cu pericondrul, la formarea *cartilajelor articulare*, ce cresc în suprafață datorită activității mitotice a celulelor cartilaginoase. Restul mezenchimului stratului intermediar se diferențiază în mezenchim sinovial, care, la periferie primește vase *sanguine*.

Mezenchimul sinovial prezintă în partea centrală celule mezoteliale, plate, care inițial acoperă și suprafața cartilajelor articulare. Acest

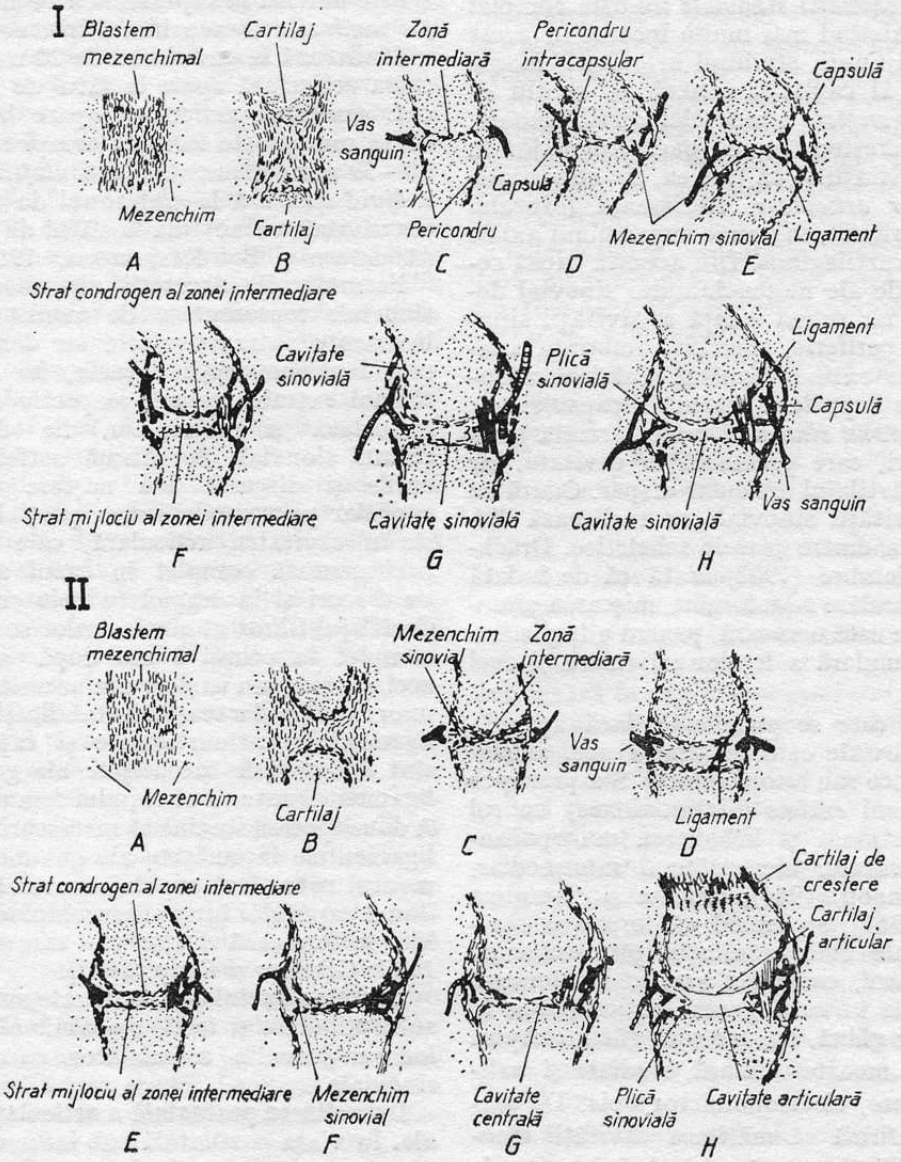


Fig. 199. — Dezvoltarea unei articulații sinoviale (schematic) din Knese = I — după Haines, 1953; II — după Andersen, 1961).

strat mezotelial va dispare odată cu formarea cavității sinoviale sau articulare și apariția mișcărilor. Mezenchimul sinovial este metacromatic și are capacitatea de a produce *condroitinsulfați*. Aceste proprietăți îl deosebesc de mezenchimul extrablastemal și arată că el se poate transforma în *cartilaj*. În acest proces celulele sale se încarcă cu glicogen și devin rotunde. Celulele mezenchimului extrablastemal conțin glicogen foarte puțin sau deloc.

Formarea cavității sinoviale nu este complet elucidată, existînd mai multe ipoteze în acest sens. Fell și Canti, studiind în culturi modul de formare al cavității articulare, susțin că *presiunea de creștere* a capetelor cartilaginoase, cu ritm de creștere rapid, joacă rol major în formarea cavității și că, tot ea, ar condiționa *forma fețelor articulare*. Rezistența țesutului capsular, periferic, se opune expansiunii axiale a centrului cartilaginos. Din această cauză celulele centrale ale mezenchimului sinovial devin turtite, iar prima schiță a cavității sinoviale apare periferic, spre circumferința articulației și se extinde central. Celulele mezoteliale de pe suprafața internă a capsulei vor forma *membrana sinovială*, vascularizată și cu mici franjuri, care proemină în cavitate, iar cele de pe cartilajul articular dispar. Odată cu apariția cavității sinoviale se realizează discontinuitatea dintre piesele scheletice. Drachman și Coulombre (1962) arată că de îndată ce fețele articulare s-au format, mișcarea pieselor scheletice este necesară, pentru a împiedica fuziunea secundară a fețelor articulare și deci anchiloza.

Problema care se pune este dacă apariția cavității sinoviale este rezultatul unei activități enzimatice sau altor factori? S-a presupus că ar interveni *enzime* (hialuronidaza) cu rol în depolimerizarea și lichefierea mucopolizaharidelor stratului mezenchimal intermediar, Knese și Knoop (1961), precum și Saunders și colab. (1962), sugerează că formarea cavității sinoviale este rezultatul procesului de *moarte celulară*, controlat *genetic*. Fenomenul a fost descris în morfogeneza articulațiilor la embrionii de găină, la care s-au găsit cîmpuri sau zone de moarte celulară, studiate și validate de Knese, electronomicroscopic. De asemenea, se afirmă că mărimea cavității sinoviale poate fi influențată prin administrarea de hormoni.

Apariția cavităților articulare la embrionii umani este variabilă. În *articulația șoldului* începe să se formeze la feții de 20—30 mm (vertex-coccis), în săptămînile a 8-a—a 9-a și este deplin formată la fătul de 50 mm. La *genunchi*, mezenchimul interzonal se observă în săptămînile a 7-a—a 8-a. Meniscurile și ligamentele încrucișate se individualizează în săptămîna a 8-a, înainte de apariția cavității articulare, care începe să se formeze în săptămîna a 9-a și este unitară în săptămîna a 14-a. În *articulația umărului* mezenchimul interzonal se individualizează la embrionul de 20 mm, iar cavitatea articulară apare la fătul de 34 mm. La cot, cavitatea articulară apare la embrionul de 14 mm și este formată complet la fătul de 30—39 mm. Elementele *articulațiilor mîinii* se individualizează la embrionul de 12—20 mm, iar cavitatea sinovială la fătul de 30—50 mm (Andersen și Bro-Rasmussen, 1961).

Formațiunile accesorii ale unor articulații sinoviale reprezentate de meniscuri, discuri, ligamente intraarticulare, se dezvoltă după cele două concepții actuale, fie din mezenchimul extrablastemal, respectiv din capsula articulară și pericondru, fie din mezenchimul sionvial. Se afirmă astfel că meniscurile și discurile iau naștere din țesutul capsular prin condrificarea parțială și extensie în cavitatea articulară, care va fi compartimentată complet în cazul articulațiilor cu discuri și incomplet în cele cu meniscuri. Cartilajul fibros al meniscurilor se organizează complet în primii 3 ani după naștere. Din același țesut iau naștere din necesitatea frînării unor mișcări și a creșterii stabilității articulare, ligamentele intraarticulare și capsulare, cum sînt ligamentele încrucișate ale genunchiului, ligamentul rotund al capului femural și altele. A doua ipoteză susține că meniscurile, discurile, ligamentele încrucișate ale genunchiului, ligamentul rotund al capului femural, ca și tendonul capătului lung al mușchiului biceps brahial se formează din țesutul sinovial (Haines, 1947; Gardner și Gray, 1953).

Bursele sinoviale: subcutanate, submusculare, subtendinoase și tecile sinoviale ale tendoanelor se dezvoltă asemănător cu articulațiile sinoviale.

Dezvoltarea postnatală a articulațiilor sinoviale. În viața postnatală sub influența stimulatoare a presiunilor articulare continuă dezvoltarea și mai ales *remodelarea articulațiilor* sinoviale

Celulele cartilajelor articulare prezintă semne de *activitate mitotică*, care, prin clonele celulare, nou formate, contribuie la *creşterea în grosimea* cartilajelor şi a conţinutului în *condroitinsulfaţi*. Akeson şi colab. (1957) au arătat experimental că după *denervare*, datorită scăderii tonusului muscular şi presiunii articulare, scade cantitatea de condroitinsulfaţi. Ea creşte însă în articulaţiile cu presiuni mari.

Odată cu mitozele celulelor cartilaginoase şi creşterea în grosime a cartilajelor articulare, în *stratul subcartilaginos* apar vase sanguine şi începe *formarea de os*, ca tendinţă de restaurare a grosimii normale a cartilajului articular. Printr-un asemenea proces de remodelare, în primii 15 ani de viaţă, cartilajul articular adaugă circa 25 mm la lungimea femurului. Activitatea celulară şi metabolică de acest tip se continuă sub influenţa factorilor funcţionali, chiar după încetarea procesului de creştere.

Paralel cu remodelarea articulară se schimbă şi *arhitectura osului subcondral*. În zonele unde presiunea este mare apar mai multe *generaţii de osteoane*, care se dispun în grupuri sau sisteme de osteoane, ce se înscriu în *liniile de efort principal* şi ca răspuns la stress-ul presional înlocuiesc osul lamelar.

Dacă presiunile sînt foarte mari, remodelarea poate duce la *distrucţii* şi *pierderi de cartilaj*.

Un exemplu de remodelare postnatală îl constituie articulaţia temporomandibulară, care la naştere prezintă pe feţele articulare ţesut fibros. Numai după apariţia presiunilor de masticaţie, acesta se transformă în ţesut fibrocartilaginos. La edentaţi se schimbă conturul articulaţiei temporomandibulare.

Mecanismul prin care factorii mecanici contribuie la remodelarea articulaţiilor nu este complet cunoscut. Probabil, cîmpurile bioelectrice, care se creează, influenţează direct activitatea celulară (Basset şi Becker, 1962). Experimental, prin stres mecanic şi înregistrarea potenţialelor de acţiune în os, s-a constatat că amplitudinea potenţialului electric este dependentă de rata şi gradul deformaţiei osoase. Fenomenul nu apare pe osul decalcifiat şi nu este dependent de prezenţa celulelor viabile.

Remodelarea articulaţiilor prin factorii funcţionali necesită noi studii. Se cere clarificat în special în ce circumstanţe remodelarea determină *fenomene degenerative*, cum sînt, de exemplu, artritele degenerative legate de remodelare.

3.7.3. DEZVOLTAREA SISTEMULUI MUSCULAR

Sistemul muscular este alcătuit din **musculatura somatică** sau **scheletică** şi din **musculatura viscerală.** Muşchii somatici (scheletici) acţionează, în general, *voluntar* şi sînt inervaţi de *nervii somatici*. Musculatura viscerală, reprezentată de muşchiul cardiac (miocard) şi musculatura netedă din structura organelor interne cavitare şi a vaselor, funcţionează *involuntar* şi este inervată de *sistemul nervos autonom* (vegetativ). Ambele categorii de muşchi se dezvoltă din *mezoderm*. Fac excepţie muşchii irisului şi corpului ciliar, muşchii erectori ai părului şi celulele mioepiteliale ale glandelor sudoripare şi canalelor galactofore ale glandei mamare, care sînt de origine *ectodermală*.

Diferenţierea ţesutului muscular, după structura microscopică, în *striat, cardiac*, şi *neted*, nu ţine atît de originea embriologică, ci de cerinţele funcţionale.

● *Muşchii striaţi scheletici* se diferenţiază din necesitatea unui răspuns *rapid* şi *precis* la stimuli. Ei au *metabolism intens*, fiind mari producători de energie, în concordanţă cu lucrul mecanic pe care-l efectuează prin contracţie.

Prin acţiunea lor, ei realizează împreună cu sistemul nervos, funcţiile de relaţie ale organismului, prin: *locomoţie*, căutarea hranei, fuga de pericol, reacţiile de apărare etc; muşchi craniomotori şi extrinseci ai globului ocular acţionează în *explorarea mediului;* alţi muşchi striaţi, ai capului şi gîtului, au rol în masticaţie, deglutiţie, respiraţie, în fonaţie şi articularea sunetelor, deservind limbajul articulat şi deci comunicarea între oameni, sau exprimă stări psihice prin acţiunea muşchilor mimicii.

● *Muşchiul cardiac*, format din ţesut striat şi celule cu nucleul central, produce în organism cele mai mari cantităţi de *energie*, asigurînd circulaţia permanentă a sîngelui şi umorilor. *Lucrul mecanic* al miocardului în 24 ore, la un cord cu greutatea de 300 g echivalează cu 18 000 kg.metri, ceea ce s-ar traduce cu ridicarea unui vagon de tren, încărcat, la înălţimea de 90 cm.

● *Musculatura netedă*, comparativ cu cea striată, reacţionează mai *lent* la stimuli şi produce *cantităţi mici de energie*. Ea intră în struc-

tura organelor interne şi deserveşte *funcţiile viscerale motorii* ale organelor aparatului digestiv, respirator, canalelor de excreţie glandulare, căilor urinare şi genitale şi vaselor sanguine.

Embriologic, sistemul muscular se dezvoltă din toate trei primordiile mezodermului:

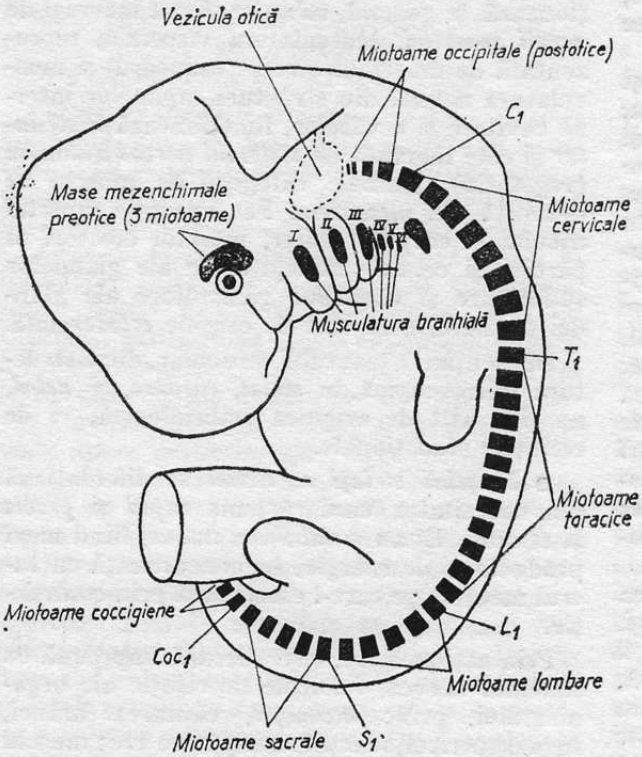


Fig. 200. — Miotoamele spinale şi musculatura branhială la embrionul uman de 11 mm.

a) *mezodermul paraxial*, segmentat în somite, din care iau naştere *miotoamele* b) *mezodermul intermediar* şi c) *mezodermul lateral*, nesegmentat, din care se formează *somato-* şi *splanchnopleura*.

1. Miotoamele *(Myotomi)* dau naştere: muşchilor somatici (scheletici) ai pereţilor trunchiului, gîtului şi parţial, ai membrelor; muşchilor extrinseci ai globului ocular, muşchilor limbii; muşchiul diafragma şi muşchilor diafragmei pelvine.

2. Mezodermul intermediar *(Mezoderma intermedium)* dă naştere: musculaturii netede a căilor urinare şi genitale.

3. Mezodermul lateral nesegmentat *(Mesoderma laterale)* dă naştere musculaturii derivate din somatopleură, splanchnopleură şi musculaturii branchiale, care se segmentează secundar (brachiomere).

a) Din **somatopleură** *(Mesoderma somaticum)* se dezvoltă: mezenchimul primordiilor musculare ale extremităţii libere a membrelor superioare şi inferioare; parţial muşchiul diafragma şi muşchii derivaţi din sfincterul cloacal, respectiv din sfincterul anal şi sfincterul urogenital.

b) Din **splanchnopleură** *(Mesoderma splanchnicum)* iau naştere: muşchiul cardiac şi musculatura netedă a organelor digestive, respirator, vezico-uretrală şi vaselor sanguine — aceasta din urmă se poate dezvolta însă, *in situ*, din mezenchim de altă provenienţă decît al splanchnopleurei.

c) *Mezenchimul arcurilor branchiale (Mesoderma branchiomericum)* formează primordiile muşchilor masticatori, mimicii, vălului palatin, faringelui, laringelui şi parţial primordiul muşchiului sternocleidomastoidian şi trapez.

3.7.3.1. Organogeneza muşchilor somatici

Muşchii somatici (scheletici) se formează din miotoame (fig. 200) şi sînt inervaţi pe nervii spinali sau omologii lor din grupul nervilor cranieni. În anatomie, noţiunea de „musculatură somatică" se referă în special la muşchii inervaţi de nervii spinali.

Există trei grupuri de miotoame: *spinale, occipitale* sau *postotice* şi *prochordale* sau *preotice*.

La vertebratele inferioare (ciclostome, peşti) cu locomoţie prin mişcări ondulatorii ale corpului; muşchii somatici au dispoziţie segmentară (metamerică) şi sînt numiţi *muşchi unisegmentari*, cu inervaţie unisegmentară.

Trecerea la viaţa terestră şi apariţia membrelor locomotorii modifică tipul de deplasare în mediu, încît musculatura scheletică îşi pierde în mare măsură caracterul segmentar.

În organogeneza acestor muşchi, prin **procesele fundamentale** de: *migrare celulară, fuziune* sau *contopire, clivare, stratificare* şi *degenerare*, din materialul premuscular al miotoamelor, la vertebratele evoluate se edifică *muşchi compuşi* sau *plurisegmentari*, proveniţi din mai multe miotoame. Ei sînt situaţi uneori la mari

distanțe de miotoamele de origine și au *inervație plurisegmentară*. Acționînd asupra pîrghiilor osteoarticulare ale scheletului trunchiului și membrelor, unii dintre ei sînt lungi, sar peste una sau mai multe articulații (mușchi uni- și multiarticulari). Alții devin lați și se dispun în straturi, cum sînt mușchii anterolaterali ai abdomenului și mușchii migrați ai spatelui. La om, prin trecerea la ortostatism, organogeneza mușchilor somatici devine mai complexă.

3.7.3.1.1. Mușchi trunchiului și gîtului

Miotoamele spinale. Mușchii trunchiului și gîtului se dezvoltă din **miotoamele spinale** *(Myotomi spinales)* și sînt inervați de ramurile anterioare și posterioare ale nervilor spinali.

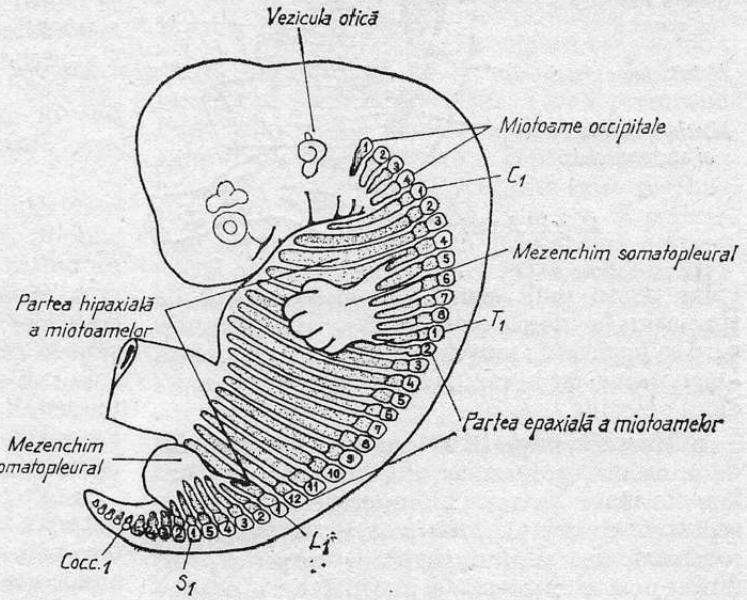


Fig. 201. — Miotoamele spinale — partea epaxială și hipaxială, la embrionul uman în săptămîna a 6-a,

Miotoamele spinale iau naștere din partea profundă (medială) a *dermomiotoamelor*, derivate la rîndul lor din peretele dorso-lateral al *somitelor* (vezi pag. 327). Ele se individualizează după diferențierea din peretele ventro-medial al somitelor, a mezenchimului *sclerotoamelor* și după ce din stratul superficial al dermomiotoamelor se formează mezenchimul *dermatoamelor*. S-a arătat că țesut mezenchimal provenit din partea laterală a sclerotoamelor pătrunde transversal între miotoame, formînd *miosepturile (Myosepti)*, în care, la nivelul toracelui se dezvoltă coastele. Transformare celulelor, inițial cu aspect epitelial, în *mioblaste*, începe în săptămîna a 5-a, în porțiunea mijlocie a miotoamelor. Marginile dorsală și ventrală, cu *celule nediferențiate*, reprezintă *zonele de creștere* a miotoamelor.

Miotoamele spinale (fig. 201) sînt formațiuni metamerice (miomere). Metameria lor sau *miomeria* corespunde metameriei primitive a somitelor. Ea induce metameria vertebratelor și *neuromeria*. Odată cu formarea lor, miotoamele stabilesc legătura cu *perechile* corespunzătoare de *nervi spinali* (neuromere). Există 8 perechi de *miotoame cervicale*, 12 toracice, 5 *lombare*, 5 *sacrale* și 8—10 *coccigiene* (fig. 201).

Esențial în evoluția miotoamelor este faptul că în săptămînile 5—6 (embrionul de 7—8 mm) miotoamele încep să se dividă într-o parte dorsală sau *epaxială (Pars epaxialis)*, numită și *epimer*, și alta ventrală sau *hipaxială (Pars hypaxialis)* sau *hipomer*. Diviziunea miotoamelor condiționează împărțirea trunchiului nervilor spinali într-o *ramură primară dorsală* și alta *ventrală*. Acestea vor inerva derivatele musculare ale părților epaxiale și hipaxiale. Mezenchimul ce separă epimerele de hipomere formează, la nivelul trunchiului, prima schiță a *fasciei toracolombare*.

● **Mușchii autohtoni ai spatelui** sau *mușchii erectori ai trunchiului (Musculus erector spinae)* se dezvoltă din *partea epaxială* a miotoamelor spinale (fig. 202). Ei se dispun în două straturi:

unul profund și medial și altul superficial și lateral. Mușchii profunzi: interspinali, intertransversari, rotatori, precum și mușchii profunzi și scurți ai cefei, își păstrează în mare parte dispoziția segmentară. Cei superficiali și laterali, prin contopirea materialului premusre ale nervilor spinali și acțiunea lor principală este aceea că sînt *flexori ai coloanei vertebrale.* Prin creștere în direcție ventrală, primordiile musculare hipaxiale pătrund treptat în mezenchimul peretelui lateral și ventral al trunchiului, format inițial numai de *somatopleură.*

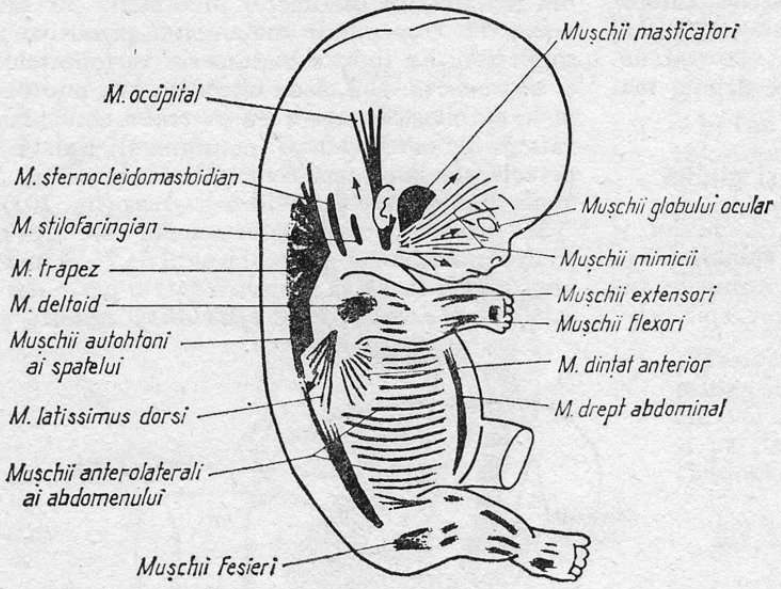


Fig. 202. — Dezvoltarea din surse diferite a principalelor grupe de mușchi striați la embrionul uman (schemă).

cular devin multisegmentari și se așează de timpuriu în două coloane longitudinale din care se formează: mușchiul ileocostal, mușchiul *longissimus,* iar în regiunea nucală (cefei), mușchiul splenius.

● **Mușchii migrați ai spatelui.** Superficial de mușchii autohtoni se află straturile musculare formate de mușchii migrați ai spatelui, reprezentați de: m. *latissimus,* m. trapez, m.m. romboizi, m. dințat posterior superior, m. dințat posterior inferior și m. ridicător al scapulei. Toți mușchii migrați iau naștere din partea hipaxială a miotoamelor spinale, fapt atestat de inervația lor de ramurile anterioare ale nervilor spinali. De remarcat că la formarea m. trapez participă și materialul provenit din arcurile branhiale, la inervația lui contribuind și n. accesor (XI).

● **Mușchii antero-laterali ai trunchiului,** reprezentați de mușchii toracelui și abdomenului, se dezvoltă din partea hipaxială a miotoamelor toracice și din prima pereche de miotoame lombare. Ei sînt inervați de ramurile anterioa-

● *Mușchii toracelui,* datorită dezvoltării coastelor, își păstrează dispoziția segmentară și prin clivare se individualizează și așează în cele trei straturi, reprezentate de: mușchii intercostali externi, m.m. intercostali interni, iar în al treilea strat, profund, m.m. intercostali intimi și m. transvers al toracelui.

● *Mușchii antero-laterali ai abdomenului,* datorită lipsei coastelor la acest nivel, iau naștere prin contopirea materialului părților hipaxiale ale miotoamelor. Primordiile musculare, astfel formate, pătrund în mezenchimul somatopleurei stîngi și drepte, unde, prin clivare, formează cele trei straturi de mușchi lați ai abdomenului. Ei sînt mușchi plurisegmentari și stratificarea lor corespunde celei de la nivelul toracelui. Dintre acestea, stratul muscular primar îl constituie mușchiul oblic intern. Din partea sa superficială se clivează m. oblic extern, iar profund m. transvers al abdomenului. Partea cea mai caudală a mușchilor lați ai abdomenului provine din hipomerele primei perechi de miotoame lombare. Părțile hipaxiale ale miotoamelor lombare 2—5 sînt mai slab dezvoltate, iar primordiile musculare pe care le

formează, migrează spre peretele posterior al abdomenului, dînd naștere m. pătrat lombar.

Din porțiunea ventrală a maselor premusculare, din care s-au format mușchii oblici și transvers, vor lua naștere m.m. drepți abdominali. În legătură cu geneza acestor mușchi este necesară precizarea că închiderea mediană a peretelui anterior al trunchiului, prin fuziunea somatopleurei stîngi și drepte, începe din partea superioară a toracelui și progresează în direcție cranio-caudală, către cordonul ombilical. Secundar, procesul de închidere începe și în regiunea suprapubiană, avansînd în direcție cranială. Cum însă între săptămînile a 6-a și a 10-a are loc hernierea anselor intestinale în celomul ombilical (hernia ombilicală fiziologică), închiderea mediană a peretelui anterior al abdomenului și apropierea mușchilor drepți se realizează abia spre sfîrșitul săptămînii a 12-a. Din acest stadiu, mușchii drepți abdominali rămîn despărțiți prin *linia albă* și *orificiul ombilical*. Intersecțiile tendinoase de la nivelul mușchilor drepți abdominali reprezintă resturi ale miosepturilor.

De remarcat că la vertebratele inferioare *sistemul mușchilor drepți abdominali* se prelungește cranial pînă la mandibulă. La mamifere el este întrerupt în partea superioară a toracelui; rareori poate exista un mușchi sternal. La nivelul gîtului acest sistem se continuă cu m.m. infrahioidieni, iar de la osul hioid la mandibulă, cu m.m. geniohioidieni.

În raport cu noțiunile clasice prezentate mai sus, recent, prin analogie cu dezvoltarea mușchilor membrelor la unele vertebrate (tetrapode), s-a emis ipoteza că la formarea mușchilor antero-laterali ai trunchiului, participă nu numai hipomerele miotoamelor, ci și mezenchimul local al somatopleurei. Această orgine a fost demonstrată de Rawels și Strauss și la embrioni de pasăre. Ea nu a fost dovedită în mod cert la om.

Miotoamele cervicale dau naștere *mușchilor gîtului și mușchiului diafragma*.

S-a arătat că din partea dorsală sau epaxială a miotoamelor cervicale se dezvoltă mușchii profunzi ai regiunii nucale (cefei), inervați de ramurile posterioare ale nervilor spinali cervicali.

Din partea ventrală sau *hipaxială* a acestor miotoame iau naștere: *m.m. prevertebrali* (m. lungul gîtului, m. lungul capului și m. drept anterior al capului; *m.m. scaleni; m.m. infrahioidieni* (m. sternohioidian, m. sternotiroidian; m. tirohioidian, m. omohioidian) și *m. geniohioidian*. Ei sînt inervați de ramurile anterioare ale primelor 3 perechi de nervi spinali cervicali.

Tot din partea ventrală a miotoamelor cervicale provine, *parțial*, primordiul muscular al m.m. sternocleidomastoidian și trapez *(Primordium musculare sternocleidotrapeziale)*, precum și al m.m. pectorali *(Primordium pectorale gemmae membri)*.

Ceilalți mușchi striați ai gîtului iau naștere din mezenchimul arcurilor branhiale.

M. diafragma se formează din primordiul muscular numit *lama diafragmei toracice (Lamina diaphragmatica thoracica)*, care ia naștere din partea hipaxială a miotoamelor cervicale 3,4 și 5 (fig. 207). Această origine este demonstrată de inervația sa de către nervul frenic, ramură a plexului cervical. Lama premusculară a diafragmei toracice pătrunde în mezenchimul părții superioare a septului transvers, inițial în poziție înaltă, cuprins între pericard și sacul vitelin. Împreună cu inima și pericardul, septul transvers cu primordiul diafragmei și nervul frenic coboară *(Descensus cordis)*, trecînd printre m. transvers al toracelui și m. transvers abdominal, spre a forma *diafragma definitivă*, situată între cavitatea toracică și abdominală. În procesul așa-zis de „descensus", deoarece nu este vorba de o coborîre propriu-zisă, ci de dezvoltarea și creșterea în ritm mai rapid a peretelui posterior al trunchiului, m. diafragma preia din regiunea cervicală nu numai nervul frenic, dar și artera pericardofrenică, care, la baza gîtului, ia naștere din artera toracică internă. De menționat că o parte foarte redusă, dorso-laterală a m. diafragma provine din mezenchimul somatopleurei, fapt explicat de participarea la inervația sa a unor fibre din n.n. intercostali.

3.7.3.1.2. Mușchii diafragmei pelvine și ai perineului

Sînt mușchi striați, cu acțiune voluntară, situați la extremitatea caudală a trunchiului și au origini diferite:

a) *m.m. diafragmei pelvine* se dezvoltă din miotoamele sacrale 3—5 și primele perechi de miotoame coccigiene, celelalte regresează;

b) *m.m. perineului*, atașați organelor genitale externe, cu originea în sfincterul cloacal și derivatele sale (fig. 203).

Ambele categorii au ca trăsătură comună faptul că se dezvoltă mai tîrziu decît ceilalți mușchi ai trunchiului, respectiv după săptămîna a 7-a. Procesul este legat de septarea cloacei și formarea organelor genitale externe:

a) *partea epaxială* a **miotoamelor sacrale** și **coccigiene** regresează și se transformă în ligamentele dorsale ale sacrului. *Partea hipaxială* a miotoamelor sacrale 3—5 și a primei perechi coccigiene dă naștere *lamei diafragmei pelvine (Lamina diaphragmatica pelvica)*. Din ea se vor forma m. ridicător anal și m. coccigian, inervați de ramuri anterioare ale n.n. spinali (plexul sacral și n. coccigian). Partea medială a m. ridicător anal (puborectală și pubococcigiană) se înscrie în coloana sau sistemul mușchilor drepți abdominali. Există părerea că din primordiul muscular reprezentat de lama diafragmei pelvine s-ar dezvolta și o parte a sfincterelor voluntare regionale respectiv sfincterul anal și sfincterul extern (striat) al uretrei.

Filogenetic, m.m. ridicător anal și coccgian, care la om formează **diafragma pelvină,** corespund la vertebratele inferioare mușchilor coborîtori ai cozii *(m. depresor caudae)*. Odată cu regresiunea cozii, ei cîștigă raporturi strînse cu rectul, devenind ridicători ai canalului anal și prin participarea la formarea peretelui inferior al pelvisului devin elemente principale de susținere a organelor pelvine.

b) La cele mai multe vertebrate (pești, amfibiene, reptile, păsări, mamifere ovipare), cloaca se deschide la exterior printr-un singur orificiu, străjuit de **sfincterul cloacal.** La om și mamiferele vivipare, cloaca se septează în rect și sinusul urogenital. Ca urmare, sfincterul cloacal se divide și el în *sfincter anal* și *sfincter urogenital*. Din mezenchimul anal se diferențiază m. sfincter anal extern, iar din cel urogenital se dezvoltă: m. ischiocavernos, m. bulbospongios și m. sfincter al uretrei. Din stratul profund al primordiului m. bulbospongios ia naștere m. transvers profund al perineului. Toți aceștia sînt **mușchi ai perineului** și sînt inervați de ramuri ale n. rușinos *(n. pudendus)*: n.n. rectali inferiori și n.n. perineali).

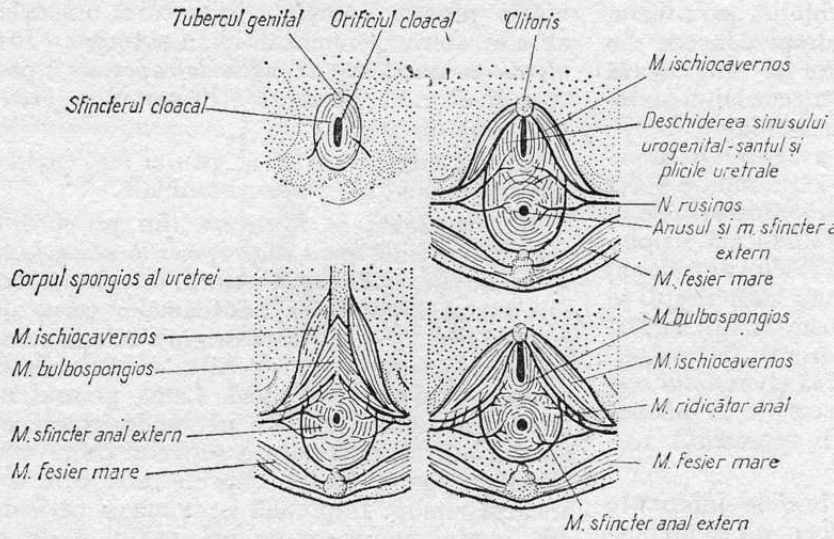


Fig. 203. — Dezvoltarea mușchilor perineului și diafragmei pelvine, la sexul masculin și feminin.

3.7.3.1.3. Mușchii membrelor

Clasic, se afirmă că mușchii membrelor iau naștere din primordiile hipaxiale ale miotoamelor cervico-toracice și lombosacrale (fig. 204). Argumentul, în acest sens, este adus de *inervația lor segmentară*, din ramurile anterioare ale nervilor spinali. Această origine a fost stabilită la vertebratele inferioare, dar nu a fost cert demonstrată la mamifere și om. Respectiv, nu s-au putut aduce dovezi convingătoare,

microscopice, care să ateste pătrunderea țesutului primordiilor musculare hipaxiale în mugurii membrelor.

Cercetări recente de embriologie experimentală, de transplant de muguri ai membrelor cultivați în cavitatea celomică, de citochimie nervoase, în muguri migrează: celulele neurolemale (Schwann), melanoblastele și posibil celulele endoteliale ale vaselor sanguine și limfatice. Restul componentelor: schelet, articulații, mușchi, fascii se diferențiază din mezenchim.

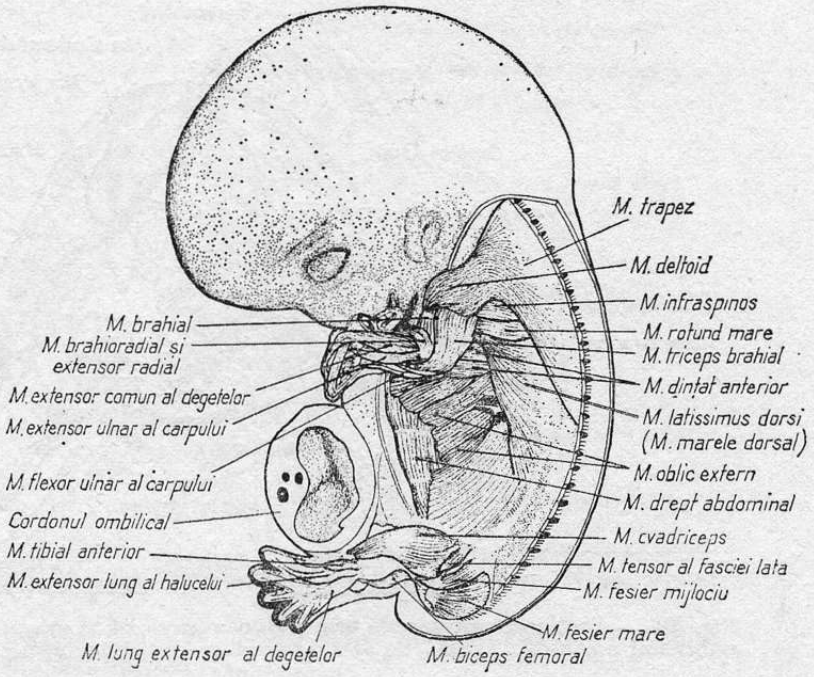


Fig. 204. — Mușchii trunchiului și membrelor la embrionul uman de 20 mm — vedere laterală (reconstrucție după Bardeen și Lewis).

și citogenetică, pledează pentru originea *in situ* a mușchilor membrelor, în special cei ai *extremității libere* a membrelor. Ei se dezvoltă din *mezenchimul somatopleurei*, care inițial formează creasta membrelor, descrisă de Wolff. *Mușchii centurilor*, scapulară și pelvină, în schimb, fiind situați în zonele de tranziție se dezvoltă din *miotoame* sau mixt, din *miotoame* și *somatopleură*. Experimental, s-a dovedit că distrugerea somitelor corespunzătoare mugurilor membrelor nu împiedică diferențierea acestora (vezi, „dezvoltarea membrelor").

S-a stabilit astfel că primordiile mușchilor membrelor libere la tetrapode, apar ca derivate mezenchimale ale mugurilor *in situ* și nu ca muguri musculari diferențiați din miotoame. Nervii pătrund în muguri ulterior, după ce aceștia s-au individualizat, iar legătura între nervi și primordiile musculare se definitivează la sfîrșitul săptămînii a 5-a. Pe lîngă fibrele

Individualizarea și creșterea mușchilor membrelor se produce în gradient proximo-distal și potrivit succesiunii de apariție a mugurilor, mușchii membrelor superioare precedă cu puțin organogeneza celor ai membrelor inferioare. În cursul dezvoltării membrelor, mai întîi are loc separarea între *mezenchimul scheletogen* (chondrogen) din axul mugurilor și *mezenchimul miogen*. Mezenchimul condrogen (scheletic) este despărțit de blastemul mezenchimal miogen printr-un bogat *plex vascular*, provenit din somatopleură.

De timpuriu, mezenchimul miogen se diferențiază într-o masă premusculară din care se dezvoltă *mușchii flexori* și alta din care se formează *extensorii*. Concomitent se divid și *nervii* (fig. 205). După rotația membrelor, *m. m. flexori* ai membrelor superioare cîștigă poziția definitivă, *ventrală*, iar *m.m. extensori* se situează *dorsal*. La membrele inferioare, datorită rotației în sens invers, m.m. extensori

ajung în poziție ventrală și m.m. flexori se situează pe fața dorsală.

Mușchii membrelor superioare. În concordanță cu gradientul proximo-distal de dezvoltare și, probabil, sub influența inductoare a somitelor, primii se individualizează *mușchii* brahial La *antebraț*, din aceeași masă premusculară se formează m.m. extensori, din grupul posterior și cel lateral. Din primordiul muscular anterior, al flexorilor, se individualizează mai întîi un grup superficial și altul profund. Din acestea se vor forma secundar, cele patru

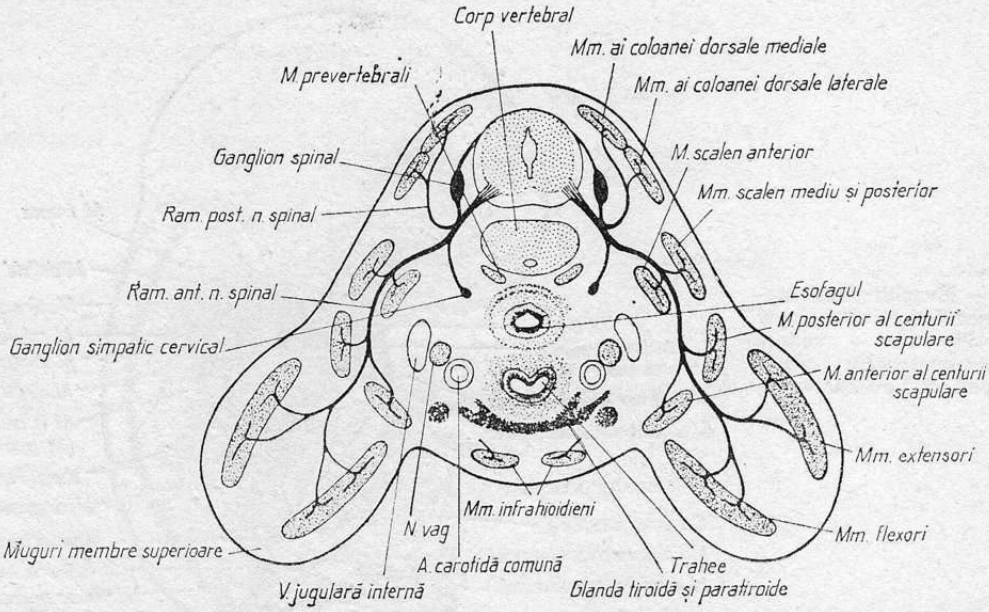


Fig. 205. — Secțiune transversală prin regiunea cervicală și mugurii membrelor superioare la embrionul uman de 15 mm. Se văd primordiile mușchilor gîtului, membrelor superioare și nervii (după Bryce).

centurilor. O trăsătură particulară prezintă organogeneza *m.m. centurii scapulare* (umărului), mușchii de tranziție, care funcțional au o mare importanță în mișcările extremității libere a membrelor superioare. Mulți dintre aceștia devin *mușchi plați* și migrează spre a se prinde cu un capăt pe fața ventrală și dorsală a scheletului trunchiului. Unii ajung pînă la linia mediană, iar' *m. latissimus dorsi* descinde pînă la scheletul pelvisului. De aceea, au fost împărțiți în *m.m. toracohumerali* (m. *latissimus*, m.m. romboizi, m. ridicător al scapulei etc.).

Mușchiul deltoid se dezvoltă din mai multe mase premusculare, împreună cu m. rotundul mic și m.m. supra- și infraspinos. M. subscapular și m. triceps brahial iau naștere din același primordiu muscular, individualizarea celor trei capete de origine ale tricepsului avînd loc secundar. Dintr-un primordiu unic iau naștere m. biceps brahial, m. coracobrahial și m. straturi de mușchi definitivi. La *mînă* din primordii musculare separate se dezvoltă m.m eminenței tenare și hipotenare. M.m. lombricali iau naștere din mezenchimul local și secundar, se atașează tendoanelor m. flexor profund al degetelor. M.m. interosoși provin dintr-un primordiu muscular unic situat pe fața palmară a mîinii.

Mușchii membrelor inferioare (fig. 206). În comparație cu membrele superioare, la nivelul *centurii pelvine* datorită consolidării pelvisului și a legăturilor sale cu coloana vertebrală, prezența acestor mușchi nefiind necesară, *mușchii de centură* sau de tranziție sînt *absenți*. În schimb, la nivelul coapsei, pe lîngă flexori și extensori, apare a treia categorie reprezentată de m.m. adductori. M.m. fesieri aparțin extensorilor coapsei, iar m. ileopsoas și m. pectineu, care primar se prind pe trohanter, filogenetic corespund, probabil, unor mușchi prevertebrali care au regresat.

La nivelul şoldului masa premusculară se divide mai întîi într-o parte superioară, din care iau naştere: m. fesier mijlociu şi mic, m. tensor al fasciei lata şi m. piriform, şi alta inferioară din care se formează: m. fesier mare, m. pătrat femural, m. obturator intern şi m.m. ataşează tendoanelor m. flexor lung al degetelor. M.m. interosoşi iau naştere dintr-un primordiu muscular propriu, situat pe faţa plantară a piciorului. Ulterior, m.m. interosoşi dorsali migrează în partea corespunzătoare a spaţiilor intermetatarsiene.

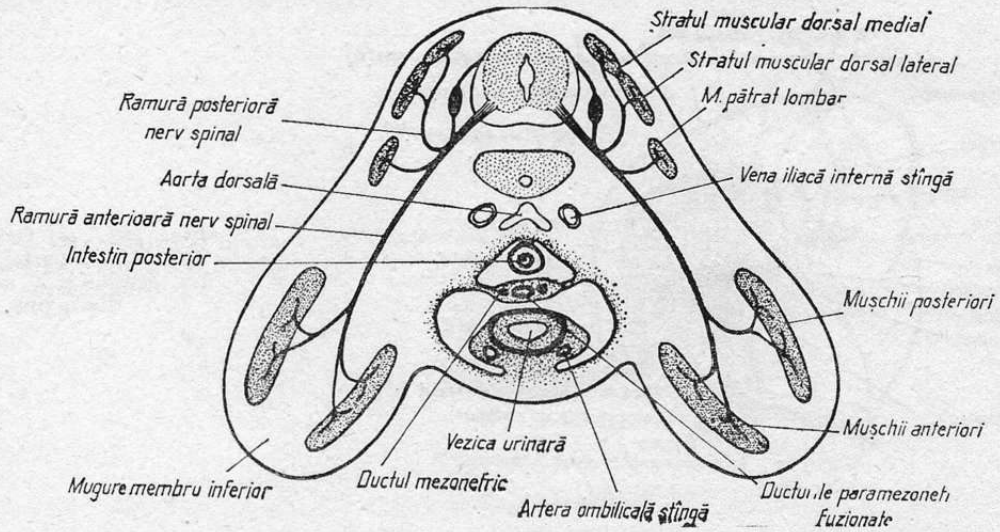


Fig. 206. — Secţiune transversală prin pelvis şi mugurii membrelor inferioare la embrionul uman de 15 mm. Se văd primordiile muşchilor şi nervii (după Bryce).

gemeni. Pe faţa anterioară a *coapsei*, din acelaşi primordiu muscular au originea: m. ileopsoas, m. pectineu, m. croitor şi m. cvadriceps femural, ale cărui patru capete de origine se individualizează către sfîrşitul lunii a 2-a. Dintr-o masă premusculară unică se dezvoltă: m. adductor lung, m. adductor scurt şi m. obturator extern. Din primordiul comun de pe faţa posterioară a coapsei se formează: m. semimembranos, m. semitendinos, m. biceps femural şi m. adductor mare. La nivelul *gambei*, din acelaşi primordiu se dezvoltă: m. tibial anterior, m. extensor lung al degetelor, m. extensor lung al halucelui şi m.m. peronieri — din grupul lateral. Pe faţa posterioară a gambei primordiul muşchilor flexori se divide iniţial într-un strat *superficial*, de origine pentru m. triceps sural, şi altul *profund*, din care se formează: m. tibial posterior, m. flexor lung al degetelor şi m. flexor lung al halucelui. M.m. *piciorului* se dezvoltă din mezenchimul local, asemănător cu muşchii mîinii. Unii dintre ei migrează secundar şi parţial cu regiunile definitive. M.m. lombricali au originea în acelaşi primordiu, după care secundar migrează şi se

3.7.3.1.4. Muşchii capului şi gîtului

După originea embriologică, muşchii capului şi gîtului pot fi împărţiţi: a) muşchi derivaţi din *arcurile branchiale* şi b) muşchi cu originea în *miotoame* (fig. 207).

a) Musculatura branchială

Muşchii cu originea în mezenchimul arcurilor branchiale sînt incluşi uneori în categoria *musculaturii viscerale*. Criteriul este de ordin funcţional. Ei sînt *muşchi striaţi*, cu *acţiune voluntară*, care, la vertebratele superioare, deservesc: masticaţia, deglutiţia, respiraţia, fonaţia, expresivitatea feţei, parţial auzul (impedanţa în urechea medie) şi, în plus, la om, limbajul articulat.

Toate aceste funcţii le-au cîştigat treptat, în evoluţia filogenetică. Mărturie stă faptul că *arcurile branchiale* apar ca *formaţiuni temporare* şi în *ontogeneza* vertebratelor superioare. S-a arătat că la *om*, perioada existenţei lor se situează între săptămînile a 5-a şi a 7-a de viaţă intrauterină, după care dispar, în locul lor edificîndu-se gîtul şi o serie de alte derivate: scheletice, musculare, viscerale.

Este cunoscut că la vertebratele primitive (pești, unele amfibiene), *musculatura branchială* este pusă în slujba închiderii și deschiderii branchiilor, care deservesc respirația de tip acvatic. Trecerea la *respirația aeriană* sau *pulmonară* și odată cu aceasta schimbarea *modului de hrană* al vertebratelor a constituit treapta care a imprimat mari transformări regiunii branchiale. Se poate spune că ea a determinat schimbarea formei și structurii întregii extremități cefalice.

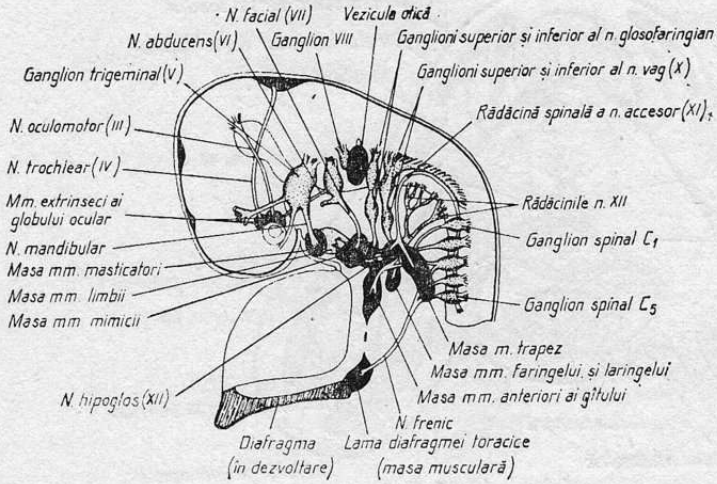


Fig. 207. — Originea și inervația mușchilor capului, gîtului și a mușchiului diafragma.

Mezenchimul regiunii branchiale corespunde mezodermului nesegmentat. El se segmentează însă, *secundar*, formînd cele *6 perechi* de arcuri branchiale, dintre care, ultimele două perechi (5 și 6) sînt rudimentare la om. Arcurile branchiale formează inițial peretele lateral al faringelui primitiv, fiind învelite la exterior de ectoderm, în interior de endodermul faringian și sînt despărțite de șanțurile branchiale externe și interne. Fiecare arc branchial conține în grosimea sa mezenchimul scheletogen și miogen, cîte un arc arterial aortic și un nerv cranian, propriu, care va inerva toate derivatele acelui arc.

În ultimii ani s-au adus dovezi că *mezenchimul scheletogen* al arcurilor branchiale nu se diferențiază *in situ*, ci este *ectomezenchim*, cu originea în *crestele neurale encefalice* (vezi, pag. 316). Recent, s-a emis ipoteza că însuși *mezenchimul miogen* ar proveni din crestele neurale. Problema rămîne însă deschisă cercetării, fiind necesare noi dovezi în acest sens.

Mușchii capului și o parte a musculaturii cervicale se dezvoltă din mezenchimul arcurilor branchiale, după cum urmează.

— Din mezenchimul arcului branchial I sau arcul mandibular iau naștere primordiile *mușchilor masticatori* (fig. 207), care acționează asupra articulației temporomandibulare: m. maseter, m. temporal, m.m. pterigoidian medial și lateral și m. milohioidian, pîntecele anterior al m. digastric, precum și m. tensor al vălului palatin și m. tensor al timpanului. Toți acești mușchi sînt inervați de n. trigemen (n. mandibular), care este nervul primului arc branchial. Acționînd asupra articulației temporomandibulare, masele premusculare ale mușchilor ridicători ai mandibulei migrează, căpătînd originea pe oasele craniului și inserția pe mandibulă. M. milohioidian și pîntecele anterior al m. digastric sînt coborîtori ai mandibulei și rămîn atașați cu un capăt de osul hioid. M. tensor al vălului palatin intră în structura palatului moale, iar m. tensor al timpanului capătă funcții în auz, respectiv în transmiterea vibrațiilor sonore prin urechea medie, unde, prin acțiunea antagonistă cu m. scăriței, modifică impedanța.

— Mușchii cu originea în mezenchimul arcului II branchial sau arcul hioidian capătă, la vertebratele superioare și om, funcții noi. De aceea dezvoltarea lor este mai complexă, avînd caracteristic *migrarea* în direcție cranială spre regiunile feței (mușchi ai feței) și zează din stratul profund: m. orbicular al gurii, m. triunghiular al buzei inferioare, m. buccinator, parțial m. pătrat al buzei superioare și m. rizorius — care, ulterior, devine superficial. Din stratul superficial se formează: m. pătrat al buzei inferioare, m. mental, m.m.

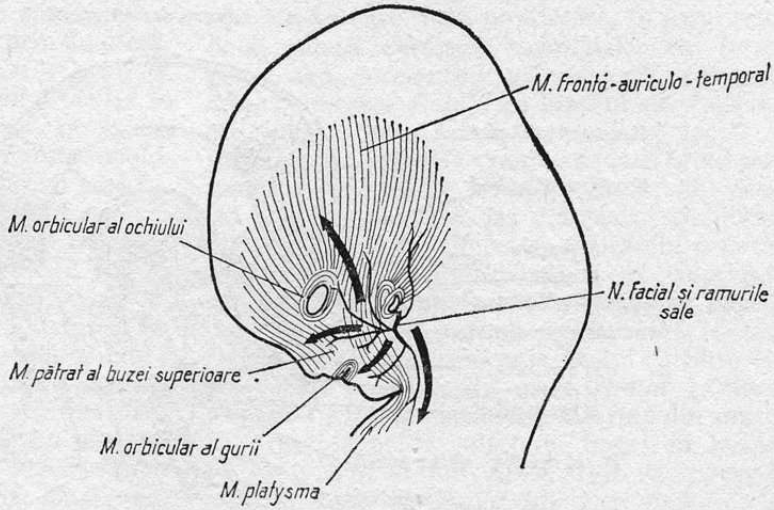


Fig. 208. — Dezvoltarea și migrarea mușchilor mimicii — stratul superficial.

capului, sau caudal, spre tegumentul care învelește manubriul sternal și clavicula (m. platisma). Unii dintre mușchii feței se dispun circular în jurul orificiilor: bucal, orbitei, nărilor, pavilionului urechii sau sînt în relație printr-un capăt cu aceste orificii. Fiind situați superficial și mulți cu inserție pe dermul pielii, neavînd fascii de înveliș, au fost numiți *mușchi pieloși*. Prin funcția lor principală ei deservesc, la nivelul feței expresia mimică a stărilor psihice, de unde și numele de *mușchi ai mimicii* (fig. 208). Toți sînt inervați de *nervul facial* (VII), nervul celui de-al doilea arc branchial.

Geneza mușchilor derivați din acest arc are loc în cursul lunii a 2-a de viață intrauterină. Masa premusculară principală se clivează, mai întîi într-un strat superficial și altul profund, acesta din urmă corespunzînd *sfincterului profund al gîtului* de la alte vertebrate. La nivelul *gîtului*, din stratul superficial ia naștere m. platisma. Din stratul profund se formează trei mușchi mici și totodată singurii care rămîn atașați scheletului provenit din arcul II branchial: m. stilohioidian, pîntecele posterior al m. digastric și m. scăriței, din urechea medie. La *față*, înainte de diferențierea mușchilor din stratul superficial migrează și se individualizigomatici, m. orbicular al ochiului, m.m. auriculari, m. occipitalo-frontal cu aponevroza epicraniană și alții.

Nervul facial care inervează acești mușchi, se ramifică paralel cu diferențierea primordiilor musculare, în ramuri cervicale pentru m. *platisma* și ramuri pentru mușchii feței.

— Mușchii derivați din mezenchimul arcului branchial III sînt: m. stilofaringian, m. palatofaringian și partea superioară a m.m. constrictori ai faringelui. Ei sînt inervați de n. glosofaringian, nervul celui de-al III-lea arc branchial.

— Din mezenchimul arcurilor IV și V se dezvoltă partea inferioară a m.m. constrictori ai faringelui și m. intrinseci ai laringelui. Ei sînt inervați de n. vag (X), care, prin ramurile sale n. laringeu superior, n. laringeu recurent, cît și prin trunchiul n. vag inervează derivatele acestor arcuri.

În legătură cu inervația mușchilor derivați din arcurile branchiale IV, V și VI, se consideră că toți m.m. vălului palatin — cu excepția m. tensor al vălului palatin, inervat de n. mandibular —, m.m. constrictori ai faringelui, plus m. palatofaringian și m. salpingofaringian, pre-

cum şi m.m. intrinseci ai laringelui sînt inervaţi de axonii neuronilor motori ai n. accesor (XI). Partea cranială (bulbară) a acestui nerv, unită prin ţesut conjunctiv cu cea spinală (medulară) la nivelul găurii jugulare, se despart după ce ies din craniu. Fibrele părţii bulbare,

b) Muşchii capului cu originea în miotoame

Muşchii gîtului cu originea în miotoamele cervicale au fost prezentanţi o dată cu organogeneza muşchilor trunchiului (vezi pag. 744—745).

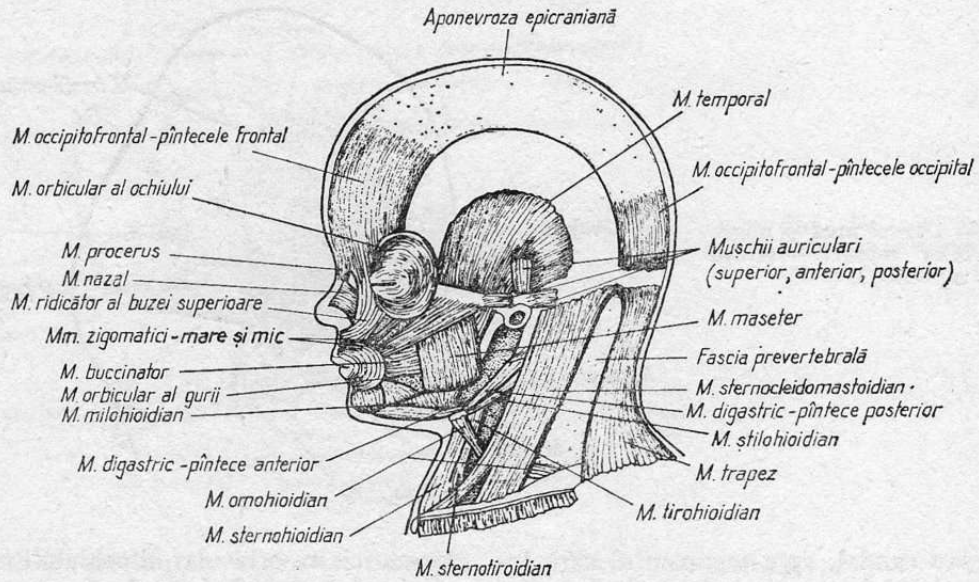


Fig. 209. — Muşchii superficiali ai capului şi gîtului la naştere.

provenite din partea inferioară a nucleului ambiguu, se alătură n. vag (X). Axonii care inervează m.m. vălului palatin şi m.m. faringelui ajung la aceştia pe calea *ramurii faringiene* a n. vag, ce intră în componenta *plexului faringian*. Axonii pentru m.m. intrinseci ai laringelui merg la muşchi prin n. laringeu superior şi n. laringeu recurent.

Mezenchimul ultimelor două arcuri branchiale contribuie împreună, cu material din partea hipaxială a miotoamelor cervicale, la formarea primordiilor m. sternocleidomastoidian şi m. trapez. Partea provenită din arcurile branchiale este inervată de n. accesor (XI), iar cea din miotoamele cervicale de plexul cervical. Masa premusculară iniţial unitară, se divide în cele două primordii care migrează în direcţii diferite. M. trapez se dispune dorsal de la nivelul capului pînă în regiunea toracelui, fiind muşchi plat, în timp ce m. sternocleidomastoidian se aşază în regiunea anterolaterală a gîtului, cei doi muşchi delimitînd între ei trigonul lateral al gîtului (fig. 209).

La nivelul capului, prin argumente furnizate de embriologia comparată, deoarece la om nu există dovezi directe, este acceptată părerea că din *miotoame* se dezvoltă m.m. limbii şi m.m. extrinseci ai globului ocular, care sînt *muşchi striaţi* cu acţiune *voluntară*.

Muşchii intrinseci şi extrinseci ai limbii, pe baza inervaţiei lor de n. hipoglos (XII), omolog rădăcinilor anterioare ale nervilor spinali, au originea în partea hipaxială a miotoamelor occipitale 2,3 şi 4 (fig. 207). Prima pereche de somite occipitale, se ştie că regresează foarte repede. Sclerotoamele provenite din somitele occipitale furnizează mezenchim pentru formarea părţii bazale a osului occipital. În ontogeneză, la om, nu s-a putut evidenţia direct procesul de migrare a masei premusculare originară în miotoamele occipitale, pînă la nivelul planşeului cavităţii bucale şi a limbii, încît criteriul originii rămîne inervaţia lor motorie de n. hipoglos. Migrarea a fost demonstrată însă, la embrioni de pasăre, prin marcarea somitelor occipitale cu carbon radioactiv. Acesta

ar fi totodată un exemplu în care musculatura somatică din miotoame, primește funcții la nivelul unui organ al aparatului digestiv.

Mușchii extrinseci ai globului ocular (fig. 200 și 207) sînt mult controversați, privind originea lor miotomială la mamifere și om, deoarece la acestea, cu excepția somitelor occipitale, la nivelul capului nu există alte somite. Originea lor miotomială este dedusă prin analogie, întrucît la vertebratele inferioare — pești și reptile — m.m. extrinseci ai globului ocular se dezvoltă din 3 perechi de miotoame, provenite din *somitele preotice;* somite cu care este omologat mezenchimul din care derivă acești mușchi. Un alt argument este adus de *funcția somatomotorie* a nervilor care-i inervează. Originea lor miotomială este, deci, istorică sau filogenetică.

La om și mamifere, mușchii extrinseci ai globului ocular, striați și cu acțiune voluntară se dezvoltă din mezenchimul dispus medial, în jurul veziculei optice. Odată cu formarea craniului ei sînt incluși în orbite. La sfîrșitul primei luni de viață intrauterină, în mezenchimul respectiv, pătrund fibrele nervilor: oculomotor (III), trohlear (IV) și abducens (VI), *nervi somatomotori,* cu nucleii de origine în mezencefal și punte. La începutul lunii a 2-a, mezenchimul ce înconjură vezicula optică se împarte în trei mase premusculare, corespunzătoare celor trei nervi. *Mușchii drepți* și *oblici* care se formează din aceste primordii, se vor prinde cu capătul anterior pe sclerotică și cel posterior în jurul orificiului orbital al canalului optic.

3.7.3.2. Musculatura viscerală

Musculatura viscerală este reprezentată de mușchiul cardiac și musculatura netedă din structura organelor interne cavitare și a vaselor sanguine. Acțiunea ei este *involuntară* și coordonată de *sistemul nervos autonom* (vegetativ). După cum s-a amintit, din punct de vedere *funcțional,* în cadrul acesteia poate fi inclusă și *musculatura de origine branhială,* formată din țesut muscular striat și acțiune predominant voluntară, dar care, la vertebratele superioare și om, capătă *funcții viscerale:* masticație, deglutiție, respirație, fonație.

Musculatura viscerală are originea în *mezenchimul splanchnopleurei (Mesoderma splanchonium)* și al *mezodermului intermediar (Mesoderma intermedium).* Din mezenchimul splanchnopleurei se formează m. cardiac și cea mai mare parte a musculaturii netede a căilor urinare și tactului genital.

a) **Mușchiul cardiac** sau **miocardul,** format din țesut muscular striat și celule cu nucleul central, se dezvoltă din mezenchimul *splanchnopleurei* care, prin proliferare, în jurul celor două tuburi cardiace endoteliale, va forma *placa* sau *primordiul epimiocardic (Primordium epimyocardiale).* În stadiul de 7—8 somite, cele două tuburi endoteliale încep să fuzioneze în direcție cranio-caudală, dînd naștere *tubului cardiac primitiv.* Endoteliul acestuia devine *endocard,* iar din placa epimiocardică din jur se va diferenția *miocardul primitiv (Myocardium primitivum)* și la suprafață lama viscerală a pericardului seros sau *epicardul primitiv (Epicardium primitivum).* Caracteristic în cardiogeneză este faptul că între endocard și epimiocard, apare *stratul gelatinos acelular* (gelatina cardiacă), alcătuit din mucopolizaharide acide sulfatate, bogat în hexozamine și acid uronic. Acest strat va fi repede invadat de celule endocardiace și probabil de mioblaste, formînd mezenchimul cardiac de tip particular sau *cardioglia,* caracteristic tubului cardiac primitiv. Concomitent începe histodiferențierea *țesutului de conducere* al inimii (țesutul nodal), care se dispune în lungul tubului cardiac în zone succesive. Acesta face ca tubul cardiac primitiv să-și înceapă contracțiile încă în ziua a 23-a de la fecundație (săptămîna a 4-a). În stratul miocardic al peretelui tubului cardiac, circa 9% din celule aparțin *țesutului nodal* și 90% *miocardului de lucru.*

În continuare, miocardul de lucru se organizează, dispunîndu-se într-un strat superficial compact și altul profund spongios, format din trabecule musculare și printre ele labirintul de sinusoide. Odată cu diferențierea regională a tubului cardiac și cu septarea cordului, în peretele cavităților inimii se edifică miocardul definitiv.

b) **Musculatura netedă viscerală** se diferențiază din mezenchim în procesul complex de histo- și organogeneză, caracteristic fiecărui sistem de organe.

În peretele organelor cavitare și tubulare, ea formează *tunica musculară (Tunica muscularis)* și, în plus, la nivelul tubului digestiv —

musculatura mucoasei (Muscularis mucosae). Tunica musculară se organizează în cursul dezvoltării în straturi cu fibrele orientate longitudinal, circular (spiralat sau plexiform). În organele cu mai multe straturi musculare cum sînt cele ale tubului digestiv, de regulă primele care încep diferențierea sînt fibrele stratului circular.

O excepție de la structura tunicii musculare se întîlnește la nivelul esofagului, unde, de la extremitatea superioară (gura esofagului) pînă în 1/3 medie, aceasta este formată din țesut muscular striat. La unele vertebrate, fasciculele de fibre musculare striate, se prelungesc prin musculatura netedă pînă în peretele gastric. Este un exemplu care arată neconcordanța dintre structură și originea embriologică, *stricto sensu*, în acest caz, atît musculatura striată, cît și cea netedă a esofagului, iau naștere din mezenchimul splanchnopleurei.

Tot din mezenchim care nu aparține splanchnopleurei, ci mezodermului intermediar, se dezvoltă musculatura netedă a căilor urinare și organelor tractului genital masculin și feminin.

Tunica medie a vaselor sanguine, ia naștere inițial ca și endoteliul vascular, din mezenchimul splanchnic. Ulterior însă, cînd mugurii endoteliali vasculari invadează pereții trunchiului, mugurii membrelor sau capul, tunica medie se diferențiază *in situ*, din mezenchimul local. Musculatura netedă a vaselor se formează, deci, atît din mezenchimul splanchnic, cît și din cel somatic.

c) **Mușchiul neted al irisului,** precum și *celulele mioepiteliale* ale glandelor sudoripare și canalelor galactofore ale glandei mamare, iau naștere în *ectoderm*. Se cunoaște, de asemenea, că la păsări și reptile, m. irisului este format din țesut muscular striat.

3.7.3.3. Histogeneza mușchilor *(Miogeneza)*

Mișcarea este o caracteristică esențială a lumii vii și, în *filogeneză*, organele efectoare ale mișcării au străbătut trepte succesive de evoluție și perfecționare. Substratul *molecular* al mișcării îl constituie moleculele de *actină* și *miozină*, proteine contractile, întîlnite începînd cu celula protozoarelor pînă în celula nervoasă creierului a uman. Ele intră în structura fibrelor musculare, celule care, în vederea contracției, au atins cel mai înalt grad de specializare.

În *ontogeneza* mușchilor *somatici* (scheletici), *cardiac* și *netezi*, organizarea proteinelor contractile, în procesul de **miogeneză**, parcurge anumite etape. Punctul de plecare îl constituie *celulele progenitoare*. S-a arătat că acestea sînt reprezentate de: celule mezodermale ale miotoamelor, celule mezenchimale ale somatopleurei, splanchnopleurei și arcurilor branchiale, iar pentru unele categorii de mușchi, înseși celulele ectodermale.

3.7.3.3.1. Țesutul muscular scheletic

Spre deosebire de țesutul cardiac și neted, țesutul muscular striat (scheletic) este un *sincițiu*, alcătuit din celule sau fibre musculare multinucleate.

În cursul miogenezei, celulele sale trec prin două stadii principale: a) *stadiul mononuclear (Status mononuclearis)*, caracteristic celulelor progenitoare și b) *stadiul multinuclear (Status multinuclearis)*, al fibrei musculare definitive.

Problema *originii multinuclearității* acestor celule a fost mult controversată în biologie. O părere, aparținînd încă lui Haeckel, a fost aceea că fibra musculară striată este un *sincițiu adevărat*, rezultat din fuziunea mai multor celule progenitoare. A doua este aceea că multinuclearitatea provine din *diviziunea nucleului*, în absența diviziunii citoplasmei sau citokinazei. Din disputa între cele două păreri, progresul realizat recent a fost acela al precizării *creșterii postnatale a mușchilor* și a rolului *celulelor satelit* în procesele de *regenerare* musculară (vide infra).

Încercările de argumentare în favoarea diviziunii nucleului au fost aduse printre altele de forma de *halteră* a acestuia, observată electronomicroscopic și care ar reprezenta un stadiu al diviziunii sale. Microcinematografic s-a observat că forma de halteră a nucleului este reversibilă (Stockdale și Holtzer, 1961). Dar, corelarea creșterii numerice prin replicarea nucleului, cu sinteza de ADN, a arătat microspectrofotomeric că nu există o creștere a sintezei ADN, care, obligator trebuie să preceadă diviziunea nucleilor. În plus, în culturi de țesut striat, s-a demonstrat în perioada dezvoltării multinuclearității: creșterea bazofiliei,

dată de ARN din ribozomii liberi (sinteză de proteine contractile); creşterea numărului mitocondriilor şi a reacţiei enzimelor oxidative; că antimicina D, prin inhibiţia fosforilării oxidative în mitocondrii, împiedică multinuclearitatea (R.I.Konigsberg, 1966). Nici cu precursori ADN nu s-a putut dovedi diviziunea nucleului, iar inhibiţia sintezei de ADN s-a constatat că *nu blochează* dezvoltarea multinuclearităţii în fibrele musculare. S-a stabilit, totodată, că multinuclearitatea nu se leagă direct de acumularea de proteine contractile în celulă. Apariţia miofibrilelor are loc în mioblaste, care sînt celule mononucleate şi deci în stadiul neproliferativ al sinciţiului (Holtzer, Marshall şi Finck, 1957).

Toate acestea pledează pentru multinuclearitatea prin *fuziunea celulelor,* fenomen care se aseamănă cu formarea *sinciţiotrofoblastului,* în placentă.

O altă problemă, actuală în miogeneză, o constituie *sinteza proteinelor contractile şi formarea primelor miofibrile.* Y. Ogawa (1962), prin ţesutul de precipitare, a arătat că granulele de actină apar din *moleculele libere,* cu 24 ore înaintea celor de miozină. Aceasta pledează pentru secvenţializarea sintezei lor, deşi acordul nu este unanim. Sinteza are loc în ribozomii liberi (polisomi), celulele fiind sărace în reticul endoplasmatic gros. Din proteinele contractile se formează mai întîi, *miofilamentele* de actină şi miozină. Prin coalescenţa miofilamentelor iau naştere *miofibrilele.* Iniţial, acestea apar omogene, datorită lipsei ordonării *sarcomerelor,* care sînt unităţile structurale dintre două benzi Z. Primele miofibrile apar în strînsă relaţie cu sarcolema, formînd periferic un *strat subsarcolemal.* Ele cresc numeric prin adiţie de noi miofibrile. Procesele au loc în mioblaste în cursul săptămînilor 5—6.

În *stadializarea morfologică* a miogenezei se descriu patru etape de: promioblast, mioblast, miotub şi fibra musculară definitivă (fig. 210).

— *Promioblastele* sau *mioblastele prezumptive* se diferenţiază în peretele somitei, adică în dermomiotoame. Odată cu individualizarea din acestea a miotoamelor, celulele cresc în lungime şi, fiind alăturate, au dispoziţie epitelială. Celulele mezenchimale din mezodermul nesegmentat iau forma neregulat stelată şi se alungesc, asemănîndu-se cu fibroblastele.

— *Mioblastele* provin din precedentele şi sînt celule alungite de dimensiuni mai mari, cu citoplasmă bogată şi nucleul central. În ele începe formarea miofibrilelor, cu striaţiunile transversale caracteristice.

— *Miotubii* constituie stadiul următor, în care nucleii sînt încă centrali. Denumirea provine de la aspectul celulei pe secţiunea longitudinală; partea centrală (axială) a celulei are citoplasma (sarcoplasma) palidă şi dă imaginea microscopică de *structură tubulară.* Concomitent celulele încep să fuzioneze, pierzînd membrana plasmatică.

— Odată cu migrarea nucleului spre periferie, sub sarcolemă şi dispariţia aspectului clar, tubular al citoplasmei centrale, care va fi umplută cu miofibrile, miotubii devin *fibre musculare definitive,* care ajung la lungimea de 1—4 cm, iar în muşchii lungi chiar peste 10 cm.

Legătura muşchi-nerv. Deşi s-a demonstrat că ţesutul muscular se poate diferenţia în absenţa nervului, muşchiul şi nervul formează o *unitate anatomo-funcţională,* indisolubilă. Secţiunea sau leziuni ale nervului atrag după sine paralizia şi, prin degenerescenţă, atrofia musculară. S-a arătat totodată că dezvoltarea muşchilor scheletici este stimulată, probabil, nespecific, de apropierea de tubul neural şi legătura cu nervii. Recent, s-a izolat factorul nervos de creştere (NCF), o proteină care stimulează anabolismul în celule de diverse tipuri şi creşterea sintezei de proteine prin stimularea sintezei de ARNm (vezi, pag. 307).

Inervaţia primară a muşchilor în cursul miogenezei este şi ea *timpurie.* Nervii iau contact cu miotoamele şi masele premusculare, urmînd fidel morfogeneza muşchilor. Muşchii derivaţi dintr-un miotom sînt inervaţi de acelaşi nerv. În fuziunea sau contopirea miotoamelor şi maselor premusculare, muşchii care se formează (muşchi compuşi) primesc *inervaţie plurisegmentară,* asigurată de mai mulţi nervi spinali. Nervii urmează muşchii în procesul de migrare şi oglindesc *topografia* de origine a muşchilor (exemplu, m. diafragma, n. trapez, m. *latissimus* etc.) În stadiul iniţial al miogenezei, nervul abordează muşchiul în punctul geometric mijlociu al acestuia şi la fel vasele sanguine.

Receptorii musculari. În cursul miogenezei iau naştere *receptorii musculari sau proprioceptorii* — reprezentaţi de fusurile neuromuscu-

lare și receptorii tendinoși (Golgi), precum și *plăcile motorii.*

Fusurile neuromusculare se dezvoltă în general asemănător cu fibrele contractile extrafusale și pot fi observate în săptămîna a 12-a de viață intrauterină. Fusul se formează din 2—10 mioblaste și prezintă o capsulă conjunctivă la exterior. Nucleii, spre deosebire de fibrele musculare de lucru, rămîn centrali (în lanț și sac nuclear), în timp ce miofibrilele, formate în mioblaste, se dispun compact spre capetele fusului. Ele formează partea contractilă a fusului (fibrele intrafusale) și primesc *inervație gama-motorie,* prin intermediul plăcilor motorii. Fibrele senzitive, anulospirale (primare) și cele secundare (în buchet) abordează partea ecuatorială a fusului și pe cea adiacentă ei.

Placa motorie sau joncțiunile neuromusculare. Inervația motorie a fibrelor musculare de lucru (fibre extrafusale) se realizează prin *plăcile motorii* sau *joncțiunile neuromusculare.*

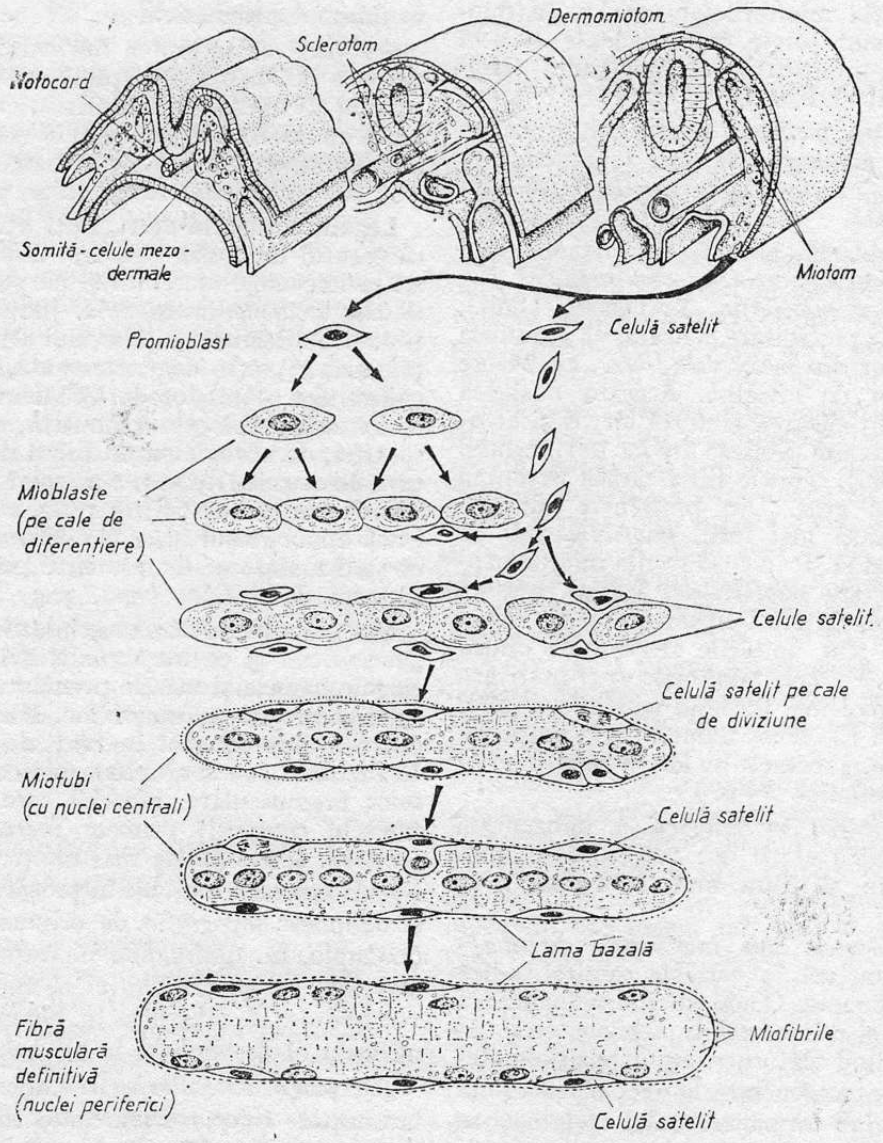


Fig. 210. — Histogeneza fibrelor musculare scheletice (după Krstič V.R., 1978).

Structura lor se definitivează în luna a 4-a, fiind precedată de apariția fusurilor neuromusculare. Totalitatea fibrelor musculare inervate de un singur neuron motor alcătuiesc *unitatea motorie*. Numărul de fibre dintr-o unitate motorie diferă după categoriile de mușchi, cel mai mic număr fiind la mușchii cu grad înalt de specializare, cum sînt m.m. extrinseci ai globului ocular, unde raportul este 1/3 — 1/6, în mușchii spatelui el ajungînd la 1/1800 etc.

Țesutul conjunctiv al mușchiului scheletic se diferențiază din mezenchimul local în cursul miogenezei. El formează învelișul exterior al mușchiului sau *epimisiu*, din care pleacă septuri conjunctive ce înconjură fasciculele de fibre musculare, alcătuind *perimisiul*. În el sînt cuprinse vasele sanguine, limfatice și fibrele nervoase. În jurul fiecărei fibre musculare, lama bazală și o rețea de fibre reticulare formează unitatea conjunctivă numită *endomisiu*.

Întrucît fibrele musculare nu au lungimea egală cu a mușchiului, țesutul conjunctiv, strîns legat de fibrele contractile și, totodată, pătrunzînd în tendon, mediază *transmiterea forțelor musculare* spre tendon.

● **Tendoanele** și **aponevrozele** mușchilor scheletici, care din punct de vedere funcțional sînt *transductorii* forțelor generate de mușchii prin contracție, se dezvoltă din mezenchimul local, independent de fibrele musculare. *Joncțiunea miotendinoasă* în miogeneză se realizează *secundar*. Electronomicroscopic, s-a constatat că, în această zonă de *tranziție*, fiziunea între fibrele colagene tendinoase și fibrele musculare de la capetele mușchiului se face prin interdigitații de adîncimi diferite ale sarcolemiei și fibrele colagene ale tendonului.

● **Aponevrozele** sînt tendoane late de inserție și nu trebuie confundate cu fasciile.

● **Fasciile musculare** ale mușchilor individuali sau grupelor musculare se dezvoltă *in situ*, din mezenchimul de înveliș al primordiilor musculare. Unele dintre ele cum sînt septurile intermusculare pot servi ca zone de origine pentru mușchi. Fasciile grupelor musculare sînt în strînse relații cu *fasciile superficiale* de înveliș, precum și cu țesutul conjunctiv din *interstiții* și al *mănunchinrilor vasculo-nervoase*.

Creșterea și regenerarea mușchiului. Multă vreme s-a susținut că după etapa timpurie a copilăriei, mușchii scheletici cresc numai prin hipertrofie. Cercetările lui A. Kityakara și M. D. Angevine (1963), pe mușchi ai membrelor la nou-născuți de șoarece, au arătat că, *postnatal*, creșterea în lungime a mușchilor se face prin *adiție* de noi celule la capetele fibrelor musculare primare. Autorii au injectat, pentru marcarea nucleilor, timidină tritiată și prin sacrificare la 1—4 ore de la injecție au numărat nucleii în lungul fibrelor musculare, măsurînd totodată lungimea fibrelor. H.F. Connachie, M. Enesco și P.C. Lebrond (1964) au descris figuri mitotice în lama bazală a fibrelor musculare la nounăscuți de șobolan și s-a sugerat că acestea reprezintă *diviziuni ale celulelor satelit*. Ulterior, s-a demonstrat că diviziunile acestora sînt blocate de colchicină.

Astăzi este cunoscut că *celulele satelit* sînt cuprinse în teaca pe care o formează *lama bazală*, în jurul fiecărei fibre musculare scheletice. Ele nu pot fi observate decît electronomicroscopic. Celulele satelit, studiate și la om, sînt mici, fusiforme și mononucleate, adiacente la sarcolema fibrei musculare. Din această cauză se diferențiază greu de nucleii fibrei musculare.

Clasic se credea că fibrele musculare scheletice, avînd grad înalt de specializare, prezintă capacitate redusă de *regenerare*. După leziuni și atrofii patologice, regenerarea se realizează în special prin *hipertrofie*.

În prezent se consideră că hipertrofia și regenerarea fibrelor musculare scheletice au substrat asemănător cu creșterea mușchiului, respectiv adiția de noi celule, la fibrele musculare primare, prin *diviziunea celulelor satelit*. În hipertrofie, adiția de noi celule duce la creșterea masei mușchiului. Prin stimulare, ca de exemplu exercițiul fizic, *celulele satelit proliferează* și prin fuziune formează fibre musculare multinucleate. Mușchiul scheletic dispune, deci, de capacitatea de regenerare prin acest mecanism.

Fibrele musculare *netede* regenerează mai ușor, prin *mitoză*. În schimb, *mușchiul cardiac*, după perioada inițială a copilăriei, spre deosebire de cel scheletic, este *lipsit* de capacitatea de regenerare. De aceea în infarct, miocardul lezat este înlocuit cu țesutul conjunctiv.

Mișcările fătului în uter. După cum s-a arătat, procesul de miogeneză începe încă în săptămîna a 5-a de viață intrauterină. Diferențierea timpurie a sistemului muscular somatic și

apariția proprietății sale contractile permite fătului, care plutește în lichidul amniotic, un anumit tip de mișcări, încă în luna a 2-a de la fecundație. Fiind vorba, în această lună, de o etapă cînd nu s-a definitivat legătura nerv-mușchi, mișcările fătului sînt *lente aritmice* și *asimetrice*. Ele se aseamănă oarecum cu mișcările choreo-atetozice. În general, prin asemenea mișcări, fătul realizează extensia trunchiului și capului, mișcări necoordonate ale membrelor (flexie, extensie, adducție, abducție și rotații). Odată cu consolidarea legăturii nerv-mușchi, în lunile 3 și 4 și mielinizarea fibrelor nervilor periferici — care precedă pe cea a fibrelor intranevraxiale, mișcările devin mai puternice. Mama le percepe, după cum este cunoscut, la jumătatea lunii a 4-a de viață intrauterină. S-a arătat că tubul cardiac primitiv începe să se contracte încă în săptămîna a 4-a (ziua a 23-a, la om). Ulterior, fătul începe să înghită lichidul amniotic, vehiculat în tubul digestiv și elimină urină, prin căile urinare. Acestea sînt dovezi ale activității musculaturii viscerale fetale.

3.7.3.3.2. Musculatura visceral

Țesutul muscular cardiac este primul dintre țesuturile musculare care își începe histogeneza. Explicația rezidă în aceea că sistemul cardiovascular se dezvoltă și intră în funcțiune, înaintea tuturor celorlalte sisteme ale corpului embrionar, datorită necesităților metabolice, de creștere și diferențiere celulară, din cursul edificării unui nou organism. Din această cauză *ariile cardiogene* se diferențiază și pot fi identificate timpuriu la nivelul discului embrionar, încă în stadiul presomitic al dezvoltării mezodermului. Prin colorații vitale și procedee de transplant cu marcaj radioactiv, pentru cordul vertebratelor s-a stabilit că aceste arii au formă ovală și sînt situate cranial și lateral de nodul primitiv, de unde celulele migrează cranial de lama precordală a discului embrionar (vezi pag. 329—331). Dacă sînt transplantate, ele își păstrează capacitatea de a forma țesut cardiac. În aria cardiogenă, submicroscopic, s-au observat devreme procese de *autodiferențiere biochimică* și de *structură moleculară*. S-a constatat, de exemplu, că reacția imună la miozina miocardică, se restrînge strict la aceste arii, iar prin reacția PAS s-a evidențiat în celule, acumularea unor cantități mari de granule de glicogen. Acest fapt, cît și reacția scăzută a SDH și citocromoxidazei, pledează pentru *metabolismul glicolitic* al acestui țesut, care este totodată rezistent la hipoxie. Inhibitori ai glicolizei inhibă puternic procesul de cardiogeneză.

O categorie de celule din aceste arii se diferențiază în *angioblaste*, din care iau naștere cele 2 tuburi cardiace endoteliale, care vor fuziona cranio-caudal. Mezenchimul atașat splanchnopleurei, dispus în jurul tubului cardiac primitiv, va forma, după cum s-a arătat, placa sau mantaua epimiocardică, ea constituind *primordiul miocardului* și epicardului. Este necesar de precizat că, încă din această etapă, cercetări în culturi de țesut, cu disociere prin tripsinizare, au arătat că circa 9% din celule bat spontan. Ele sînt celule *pacemaker* ale sistemului de conducere (țesutului nodal), care generează și conduc stimuli contractili ai miocardului. Restul de circa 90% aparțin *miocardului de lucru*. La om, bătăile tubului cardiac încep în ritm lent, în ziua a 23-a și pornesc de la capătul venos al tubului cardiac.

Procesul de histogeneză a miocardului se aseamănă, în linii mari, cu cel al țesutului muscular scheletic. Celulele mezenchimale încep să sintetizeze proteine contractile, care, în mioblaste, se organizează în *miofilamente* și ulterior în *miofibrile*. Mioblastele au formă poligonală sau fusiformă și conțin, pe lîngă proteinele contractile, granule de glicogen, mitocondrii și reticul sarcoplasmatic. Inițial s-a spus că discurile intercalare ce rezultă din contactul între membranele plasmatice a două celule care se anastomozează, apar în viața postnatală. Electronomicroscopic, s-a demonstrat că sînt prezente în etapele inițiale ale histogenezei, la nivelul lor acumulîndu-se granule dense la fluxul de electroni. În zonele în care discurile nu se asociază cu material fibrilar se formează veritabili *desmozomi (Maculae adherentes)*. În alte zone, pe disc, se prind filamente de actină. La început discurile sînt oblice față de miofibrile, după care miofibrilele ajung perpendiculare pe disc și au structura cracteristică din cordul adult. S-a afirmat că discurile sînt totodată zone de creștere ale celulelor miocardice. Miofilamentele apar în mioblaste la embrionul de pasăre, în stadiul de 7 somite, iar la iepure și șoarece, în stadiul de 10 somite.

Mioblastele cardiace sînt celule care se divid, *indicele mitotic* fiind foarte ridicat în etapele inițiale ale cardiogenezei. După aceea el scade și este de nivel foarte jos, înainte de naștere. Nu s-au găsit mitoze după naștere. Cordul crește prin producerea de noi miofibrile, deci prin creșterea diametrului celulelor miocardice.

Celulele sistemului de conducere, care sînt: celule P *(pacemaker)*, celule T (de tranziție) și celule ale rețelei Purkinje, se caracterizează prin cantități crescute de glicogen în citoplasmă, număr redus de miofibrile — dispuse periferic și mai puțin ordonate — și reticul sarcoplasmatic slab reprezentat. Între celule, legăturile sînt de tip desmozomal sau gap (nexus).

De menționat că din mezenchimul cardiogen, pe lîngă celulele miocardului de lucru și ale sistemului de conducere, se diferențiază celulele țesutului conjunctiv și colagen al *scheletului* fibros al inimii, precum și *celulele musculare netede* ale vaselor cordului. Diferențierea lor este programată genetic.

Țesutul muscular neted. Celulele mezenchimale, care generează musculatura netedă, iau aspectul fusiform și au nucleul central. Ele încep să sintetizeze, în ribozomii liberi din citoplasmă, proteine contractile, devenind *mioblaste*. În citoplasma periferică a mioblastelor, din granulele de proteine contractile se formează *miofilamentele* groase, de *miozină*, și subțiri, de *actină*, raportul între ele fiind de circa 1/10. Miofilamentele nu se înmănunchează și sînt lipsite de striațiunile transversale, deoarece nu posedă benzile Z și nu sînt organizate în sarcomere. În aceste celule nu există deci miofibrile. În zonele de intersecție a miofilamentelor apar *corpii denși*, caracteristici celulelor musculare netede. Joncțiunile intercelulare sînt de tip gap sau nexus. În mușchii netezi, fibrele sînt grupate în *fascicule*, prin fibrilele conjunctive, despre care s-a spus că sînt produse de mioblaste, dar astăzi nu se contestă originea lor fibroblastică. În cursul organogenezei, fasciculele de fibre musculare se dispun, prin intermediul țesutului conjunctiv, în straturi sau pături musculare. În mușchii netezi *nu* se formează plăci motorii ca în cei scheletici. Fibrele nervoase, *simpatice* și *parasimpatice*, se termină în spațiul sau *matricea extracelulară*, în care eliberează substanța neurotransmițătoare, *acetilcolina* sau *noradrenalina*.

Creșterea mușchilor se realizează din celulele mezenchimale, care devin mioblaste, pînă tîrziu în cursul dezvoltării, sau chiar prin mitoza celulelor musculare definitive. Fiind mai puțin specializați, mușchii netezi *regenerează* prin mitoză.

3.7.3.4. Anomalii și malformații congenitale musculare

Din punct de vedere anatomic, considerăm logică împărțirea lor în: a) anomalii și malformații congenitale *musculare primare;* b) malformații *neuromusculare* și c) anomalii musculare care însoțesc malformațiile congenitale *osteoarticulare*.

3.7.3.4.1. Anomaliile și malformațiile congenitale musculare primare

Variantele musculare sînt abaterile de la dezvoltarea normală a mușchilor, care nu afectează major funcția, fapt pentru care nu pot fi considerate malformații. Ele se întîlnesc, însă, cu o anumită frecvență și prezintă interes din punct de vedere al anatomiei comparate și cunoașterii lor la om, de importanță, mai ales pentru chirurgia ortopedică. În anatomie nu rareori au constituit teme monografice. Ele reprezintă modificări de formă prin aplazii parțiale ale unor mușchi, modificări ale capetelor de origine și inserție, fuziuni ale unor mușchi — prin contopirea primordiilor musculare, lipsa scizionării unor primordii și mușchi supranumerari. De exemplu, la nivelul membrelor, *dublări*, prezintă frecvent mușchii: gemen superior, croitor și adductor. *Fuziuni* se întîlnesc deseori între mușchi: rotundul mic și infraspinos sau rotundul mare cu *lattissimus*. M. biceps brahial poate avea 3 capete de origine sau lipsește uneori capătul lung; m. coracobrahial se poate insera pe epicondilul medial al humerusului sau există în coracobrahial accesor; pot lipsi izolat sau ambele, părțile claviculară și acromială ale deltoidului: m. subscapular cu inserție triplă, pe tuberculul mic al humerusului, capsula articulară și procesul coracoid etc.

• **Aplaziile** sau **absența mușchilor.** Pot fi *izolate* sau ale unor *grupe musculare*, acestea din urmă fiind mai severe. De regulă, sînt unilaterale și pot fi, uneori, ereditare și însoțite de

alte malformații. Cu frecvență mai mare se întîlnește absența: m. trapez; m. pectoral mare însoțit de lipsa de dezvoltare a glandei mamare; m. supraspinos, atrăgînd subluxația capului humeral; m. branhioradial și extensorii radiali ai carpului; m. cvadriceps femural, cu tulburări de statică și dinamică a genunchiului; m. biceps femural. *Hipoplazia* m. diaframa sau numai a hemidiafragmei drepte sau stîngi se însoțește de grave tulburări de mecanică respiratorie și hernii toracice ale viscerelor abdominale

• **Miopatiile congenitale.** Sînt afecțiuni cu caracter distrofic și degenerativ, de cauză ereditar — familială și transmitere, de cele mai multe ori, autozomal dominantă. Se caracterizează prin degenerarea, de diverse grade, a fibrelor musculare, cu atrofie, hipotonie și hiperplazia țesutului conjunctiv. Tulburările motorii corespund gradului leziunii și întinderii grupelor musculare afectate. Se descriu: *forma scapulo-humerală; forma fascio-scapulo-humerală*, în care sînt afectați și mușchi ai feței; *forma abdominală; forma crurală*. După cum se constată sînt interesați, în mare măsură, mușchii proximali, ai centurii scapulare și pelvine, la care se pot asocia și alte grupe musculare. Unele dintre ele, care apar în copilărie, se însoțesc de *pseudohipertrofii*, cum sînt: *forma pseudohipertrofică Duchenne* a cărei transmitere este legată de cromozomul X, cu apariție precoce după naștere și evoluție progresivă. *Forma facio-scapulohumerală* (sindromul Erb) se transmite autozomal dominant, apare între 6 și 20 ani și ulterior cuprinde și mușchii membrului inferior. *Miopatia centronucleară*, cu transmitere autozomal dominantă, se caracterizează prin fibre musculare omogene, scăderea reticulului sarcoplasmatic și mitocondriilor în zona centrală a fibrelor.

Diagnosticul acestor afecțiuni se face, pe lîngă biopsia musculară, prin *electromiografie*. Aceasta din urmă arată că mușchiul, în repaus complet, este lipsit de activitate bioelectrică, iar în contracția voluntară, potențialul unității motorii este de durată și amplitudine scăzută. Tot electromiografic se diferențiază de atrofiile musculare neurogene.

• **Miotonia distrofică Steinert.** Este o afecțiune ereditară cu transmitere autozomal dominantă, cu debut în copilărie. Se caracterizează prin procese de degenerescență și atrofie, ale mușchilor feței, m. sternocleidomastoidian, m.m. antebrațului și mușchilor mici ai mîinii.

• **Miotonia congenitală Thomsen.** Afecțiune cu transmitere autozomal dominantă, cu debut între 3 și 6 ani, caracterizat prin hipertrofia mușchilor trunchiului și membrelor, dînd copiilor aspectul herculean, cu contractură miotonică. Percuția ușoară a mușchiului declanșează contracția. Histopatologic, fibrele musculare sînt hipertrofiate și nu au nucleii centrali. Se crede că există și defecte sarcolemale cu tulburări de permeabilitate membranară.

În prezent sînt cunoscute numeroase boli metabolice și endocrine ereditare cu interesare musculară.

• **Torticolisul congenital.** Apare la cîteva săptămîni de la naștere, este unilateral și mai rar se transmite ereditar. Se consideră că poate fi produs și prin traumatisme în cursul nașterii. Se caracterizează prin retracția m. sternocleidomastoidian și contracția m. trapez de aceeași parte, fapt pentru care capul este înclinat lateral de partea afectată și bărbia rotată de partea opusă. La nivelul m. sternocleidomastoidian se palpează o masă tumorală mică, ce dispare în lunile următoare. La cîțiva ani de la naștere, se remarcă mai pronunțat, iar la copilul de vîrstă mai mare se însoțește de asimetrii ale feței. Torticolisul congenital se deosebește de cel dobîndit care poate fi produs de anomalii și malformații ale vertebrelor cervicale, hernii ale discurilor cervicale, miozite, nevralgii, traumatisme cervicale, postură vicioasă a capului etc., dar care apare mult mai tîrziu după naștere.

3.7.3.4.2. Malformații neuromusculare

Legătura indisolubilă dintre mușchi — organele efectoare — și sistemul nervos face ca multe din afecțiunile nervoase congenitale să se reflecte direct asupra dezvoltării mușchilor. În această categorie se înscriu o gamă întreagă de afecțiuni congenitale începînd cu cele ale sistemului nervos central, neuronului motor periferic, nervilor periferici, joncțiuni neuromusculare (plăcile motorii) și terminînd cu piciorul strîmb congenital.

În acest cadru se înscriu, de exemplu:

— *degenerescența piramidală ereditară* sau *paraplegia spastică progresivă familială* (boala Little), cu transmitere autozomal recesivă;

— *distonia musculară deformantă*, urmare a degenerescenței sistemului extrapiramidal sau cele determinate de afectarea congenitală a neuronului motor periferic dintre care le amintim, în continuare, pe cele mai importante.

• **Atrofia musculară spinală infantilă progresivă** (boala Wardnia-Hoffmann). Boală ereditară cu transmiterea autozomal recesivă, prezentă la naștere sau cu debut la 1—2 ani. Se caracterizează prin atrofia progresivă a mușchilor scheletici, datorită degenerescenței neuronilor motori, afectați progresiv în direcție ascendentă, din măduva sacrolombară pînă la nucleii motori ai nervilor cranieni din trunchiul cerebral. Prinde și m. diafragma. Nounăscutul este hipoton și fără reflexe. Cînd apare imediat după naștere are evoluție letală.

• **Atrofia musculară neurală** (sindromul Déjerine-Sottas) sau *nevrita interstițială hipertrofică*. Boală cu transmiterea autozomal dominantă, se caracterizează prin atrofia simetrică a mușchilor piciorului, după care prinde progresiv mușchii mîinii și antebrațului. Tardiv se însoțește de modificări osoase. Este produsă de degenerescența nervilor periferici.

• **Miotonia congenitală** (boala Oppenheim). Este o afecțiune ereditară ce se manifestă precoce după naștere prin hipotonie generalizată și simetrică și laxitate articulară. Are la bază leziuni degenerative ale coarnelor anterioare ale măduvei spinării, în care neuronii motori sînt de densitate scăzută. În evoluție se ameliorează spontan.

• **Atrofia musculară fibulară** (boala Charcot Marie-Tooth). Este afecțiune ereditară cu transmitere autozomal dominantă. Apare la adolescență și se caracterizează prin atrofierea, mai întîi, a mușchilor piciorului și hipotonie, cu pierderea reflexelor și vicii de poziție a piciorului *(varus ecvin)*. Este produsă de degenerescența neuronilor și rădăcinilor motorii ale nervilor motori, după care sînt afectați neuronii senzitivi și deci denervarea spontană a mușchilor. Are evoluție lentă și tardiv se însoțește de modificări osoase.

• **Miastenia gravis.** Este o afecțiune frecvent familială, inclusă în grupa bolilor autoimune, cu tulburări în transmisia mesajelor contractile la nivelul sinapselor neuromusculare. Se caracterizează prin astenie și slăbire progresivă a forței musculare și afectează mai întîi mușchii extrinseci ai globului ocular și deglutiție, producînd oftalmoplegie, diplopie, ptoză palpebrală și disfagie. Ulterior, sînt interesați alți mușchi ai gîtului, mușchii centurii scapulare și pelvine, masticatori și mimicii, devenind gravă și letală prin prinderea mușchilor respiratori. Din cauza oboselii musculare, mandibula este susținută uneori cu mîna. Leziunile de atrofie musculară nu sînt evidente decît în cazurile cu evoluție prelungită. Leziunile majore sînt în timus, fiind reprezentate de timoame sau procese de hiperplazie și apariție de centri germinativi în medulară, leziuni degenerative ale corpusculilor Hassaf și scăderea limfocitelor T supresoare în sîngele periferic.

O verigă în mecanismul bolii o constituie prezența autoanticorpilor specifici (IgG) împotriva receptorilor de acetilcolină, în membrana postsinaptică a plăcilor motorii. Prin reacția autoanticorpilor cu receptorii la acetilcolină, aceștia din urmă nu sînt blocați, ci îndepărtați treptat din membrana postsinaptică, încît transmisia stimulilor contractili către mușchiul scheletic este împiedicată. Se consideră că în miastenia gravis, ca și în alte boli autoimune, există și alte tipuri de autoanticorpi dintre care unii ar reacționa cu miozina fibrelor musculare, alții cu celulele epitelio-reticulare din timus.

• **Piciorul strîmb congenital.**. Constă în *poziții vicioase* ale piciorului și reprezintă cele mai frecvente malformații ale membrelor inferioare. Este de două ori mai frecvent la băieți (65%) și constituie circa 1/3 din totalul malformațiilor congenitale.

Față de concepția lui M. Böhm, care consideră piciorul strîmb congenital drept o *oprire* în dezvoltare, menținînd piciorul într-una din *pozițiile fetale* prin care trece, în prezent se crede că are la bază tulburări ale legăturii neuromusculare sau a conexiunii neuronului motor periferic cu sistemul extrapiramidal.

Consecința o constituie dezechilibrul tonusului de postură dintre mușchii agoniști și antagoniști (flexori-extensori) ai piciorului, în perioada dezvoltării intrauterine. De asemenea poate avea drept cauze hipervitaminoza A sau B, administrarea de aminopterine în fazele critice ale dezvoltării și de antivitamina acidului folic, avitaminoza acidului folic și alți factori. Se prezintă sub *forme izolate* ca: picior varus, valgus, ecvinus și talus, sau sub *forme asociate:* picior varus ecvin, ori picior talus valgus.

• **Piciorul varus** (sprijinul se face pe marginea laterală, iar fața plantară privește medial).

• **Piciorul valgus** se caracterizează prin sprijinul pe marginea medială și fața plantară orientată lateral.

• **Piciorul ecvinus.** În această anomalie axul longitudinal al piciorului este în continuarea axului gambei, datorită flexiei plantare.

• **Piciorul talus** se prezintă flectat pe gambă datorită flexiei dorsale permanente. Toate aceste tipuri prezintă modificări de poziție ale oaselor piciorului, caracteristice fiecărei forme.

• **Piciorul varus ecvin,** cu frecvență de aproape 80%, are caracteristic piciorul rotat medial, în abducție și în jos, călcîiul ridicat și maleola fibulară proeminentă sub tegument.

• **Piciorul talus valgus,** cu frecvență de aproape 20% piciorul, se prezintă în flexie dorsală pronunțată pe fața antero-laterală a gambei și în abducție. Călcîiul este proeminent, inferior și orientat medial. Tricepsul sural fiind atrofiat, gamba este subțire.

3.7.3.4.3. Anomalii și malformații musculare care însoțesc malformațiile congenitale osteoarticulare

Originea mezodermală comună, dezvoltarea strîns corelată și unitatea funcțională a sistemului osteoarticular și mușchilor scheletici, malformațiile congenitale ale celor două sisteme au caracter de influență reciprocă.

Malformațiile scheletice severe se însoțesc de anomalii și malformații congenitale musculare, așa cum acestea din urmă produc, după cum s-a arătat, modificări osteoarticulare (exemplu piciorul strîmb congenital și altele).

• **Acondroplazia,** cu membre scurte, atrage după sine anomalii de mărimea mușchilor. La fel nanismele, de diverse cauze.

• **Gigantismul** atrage creșteri musculare.

• **Malformațiile congenitale ale membrelor,** de tipuri diferite, schimbă capetele de origine și inserție, precum și topografia musculară normală.

• **Artrogripoza multiplă congenitală** are caracter mai profund intricat, la originea căreia se află *tulburările și diferențierea mezenchimului,* cu substrat probabil genetic. Afecțiunea se caracterizează prin *distrofii, atrofii* și *aplazii* ale mușchilor scheletici, cu *redori articulare* și *deformări* ale membrelor. În articulațiile mari, frecvent există *luxații* și *subluxații congenitale,* datorită dezvoltării incomplete a țesuturilor articulare, mai frecvente la nivelul articulației coxofemurale și genunchiului. În alte articulații se întîlnesc grade diferite de *limitarea mișcărilor* sau *poziții vicioase* în flexie. Sindromul malformativ fiind complex, se asociază frecvent cu alte tipuri de malformații, ca: polidactilie, sindactilie, brahidactilie, osteoporoză, malformații cardiace etc.

4. PERIOADELE ETAPEI POSTNATALE A ONTOGENEZEI. CREȘTEREA ȘI DEZVOLTAREA ÎN ETAPA POSTNATALĂ

4.1. PERIOADELE ETAPEI POSTNATALE A ONTOGENEZEI UMANE

În introducerea la capitolul de *Anatomia dezvoltării* s-a arătat că ontogenia *(ontos* — individ; *genesis* = naștere) prezintă două etape mari: etapa dezvoltării prenatale sau intrauterine și etapa postnatală sau extrauterină. Între acestea *nașterea* constituie saltul calitativ prin care individul nou format trece la dezvoltarea independentă, fără o legătură directă cu organismul matern, ca în etapa intrauterină.

Etapa dezvoltării intrauterine, incluzînd: *„reproducerea (Reproductio)"*, *„embriogeneza (Embryogenesis)"* și *„organogeneza (Organogenesis)"*, aceasta din urmă corespunzînd perioadei fetale, s-au analizat în subcapitolele precedente cu o remarcă, aceea că din ultimul capitol s-a prezentat doar „Organogeneza aparatului locomotor" aparat care, după cum este cunoscut, formează partea somatică a corpului uman. Organogeneza celorlalte aparate și sisteme se va trata la capitolele de anatomie specială, urmărind prin aceasta înțelegerea logică și în dinamică a noțiunilor de anatomie funcțională, a topografiei și noțiunilor de anatomie aplicată a aparatelor și sistemelor din alcătuirea corpului uman.

Etapa postnatală cuprinde ca perioade mari: copilăria, pubertatea, adolescența, perioada adultă cu maturitatea și senescența.

Parametrii care definesc aceste perioade sînt variabili de la un individ la altul. Variabilitatea lor este determinată de zestrea genetică și factorii de peristază, care influențează dezvoltarea și regresiunea fiecărui individ al speciei.

A. *Copilăria* prezintă trei perioade importante:

1) *Prima copilărie* care ține de la naștere la 3 ani și include:

a) *perioada de nou-născut* între 0 și 30 zile, în cadrul căreia primele 7 zile reprezintă *perioada perinatală;*

b) *perioada de sugar:* de la 30 zile la 1 an în care de la vîrsta de aproximativ 6 luni începe apariția *dentiției deciduale* sau *temporare (Dentes decidui)* și

c) *perioada de copil mic,* cuprinsă între 1 an și 3 ani; în această perioadă între lunile 24 și 30 de la naștere se termină erupția dinților deciduali (temporari sau de lapte); de asemenea copilul mic se ridică treptat la ortostatism și începe să meargă.

2) *A doua copilărie* sau *perioada preșcolară* se întinde între 3 și 6—7 ani cînd apare primul molar permanent (molarul de 6 ani) și succesiv se desfășoară, continuîndu-se pînă în perioada adolescenței erupția celorlalți dinți permanenți *(Dentes permanentes)* care vor înlocui dinții deciduali (vezi tabelul IX).

3) *A treia copilărie* sau *perioada școlară* începe la 6—7 ani și ține pînă la 12 ani la fete și 13—14 ani la băieți.

B. *Pubertatea (Pubescere* = apariția pilozității pubiene) este perioada dintre copilărie și adolescență al cărei determinism genetic stă la baza transformărilor morfologice și funcționale ale organismului, prin care copilul trece la perioada adultă. Maturizarea hipotalamo-hipofizară determină, prin hormonii gonado-

tropi, intrarea în funcțiune a glandelor sexuale, ai căror hormoni — împreună cu androgenii corticosuprarenalieni — contribuie la rîndul lor, la instalarea caracterelor sexuale secundare la ambele sexe. Odată cu pubertatea, individul devine apt de a se reproduce sexual, concomitent producîndu-se maturizarea scheletului.

Pubertatea ține de la 11—12 ani la 14 ani la fete și de la 13—14 ani la 15—16 ani la băieți. Ea se termină odată cu apariția menarhăi sau prima menstră, la sexul feminin, și prima ejaculare, la cel masculin, cu precizarea că primele ejaculări de cele mai multe ori sînt neobservate.

Modificările morfologice și funcționale începute la pubertate se continuă, într-un ritm lent, în perioada adolescenței, fapt pentru care mulți autori consideră pubertatea ca o primă perioadă a adolescenței.

Formațiuni ale sistemului limbic, cum sînt complexul amigdalian și hipocampul, influențează și ele evoluția pubertății.

C. *Adolescența* este perioada care ține pînă la aproximativ 18—19 ani la sexul feminin și 23—24 ani la cel masculin, cînd are loc osificarea cartilajelor epifizare și se încheie, în general, creșterea. Ea se caracterizează prin adaptarea la starea adultă. Fetele, la care menarha s-a instalat mai timpuriu prezintă în adolescență o viteză de creștere mai rapidă, dar de durată mai scurtă. De asemenea, fetele care se maturizează mai devreme prezintă o rată de creștere în greutate mai înaltă în perioada adultă decît cele cu maturizare lentă.

D. *Perioada adultă* și *maturitatea* țin de la 18—23 ani pînă la 60—65 ani.

E. *Senescența (Senium)* sau *bătrînețea* este ultima perioadă a vieții, caracterizată prin procese de regresiune sau involuție biologică, cu atrofia și scleroza țesuturilor și organelor, al căror rezultat îl constituie scăderea treptată a forțelor fizice și intelectuale ale individului. Unii autori disting senescenței trei perioade:

— 60—75 ani, vîrstnic;
— 75—90 ani, bătrîn și
— după 90 ani, longeviv.

4.2. CREȘTEREA ȘI DEZVOLTAREA POSTNATALĂ

Creșterea și dezvoltarea sînt noțiuni strîns corelate și deci greu de analizat în mod separat. Cele două procese încep odată cu fecundația și se termină odată cu maturizarea completă a fiecărui individ al speciei.

În general prin *creștere* se înțeleg acele aspecte ale maturizării unui organism ce rezultă din măsurarea mărimilor și deci a structurilor, la nivel micro- sau macroscopic. Termenul de *dezvoltare* se referă mai ales la funcțiile organismului. Între structură și funcție existînd o legătură indisolubilă, se înțelege că prin creștere și dezvoltare, analizate unitar, se obțin date despre magnitudinea și calitatea modificărilor și transformărilor morfofuncționale din cursul ontogenezei umane.

Factorii care determină creșterea și dezvoltarea postnatală sînt factorii genetici și de mediu. Ei vor fi analizați mai jos.

Forma generală a corpului uman se realizează prin creșterea îndeosebi a părților somatice ale corpului, începînd cu perioada de nounăscut pînă la cea adultă. Creșterea corpului în *lungime* și *greutate* se însoțește de schimbarea postnatală a *proporțiilor părților corpului* și a *suprafeței sale exterioare.*

Punctul de plecare în creșterea și dezvoltarea postnatală îl constituie parametrii perioadei de **nou-născut.**

Lungimea corpului la nou-născut (vertex-călcîi), în condiții normale, este de circa 48—52 cm, în medie 50 cm, lungimea băieților depășind cu 2 cm pe cea a fetelor.

Greutatea nou-născutului la termen este de aproximativ 3 200 g la fete și 3 400 g la băieți. Ea variază între 2 500 și 4 500 g. Sub 2 500 g și sub 47 cm lungime, indiferent de durata gestației, pediatrii consideră toți copiii drept *prematuri. Obstetricienii,* în mod diferit, raportează prematuritatea la durata sarcinii. Ei consideră prematuri toți copiii născuți înainte de săptămîna a 36-a de gestație. Se consideră copii *giganți,* cei care depășesc la naștere greutatea de 5 000 g. Prin eliminarea de meconiu (conținutul intestinal), prin pierdere de lichide prin rinichi, piele și pulmoni, care nu sînt înlocuite în mod egal, în *perioada perinatală,* respectiv în primele 3—4 zile după naștere, nou-născutul scade fiziologic în greutate circa 190—300 g. Recuperarea se realizează normal în 10—14 zile de la naștere. Pierderea medie în greutate în primele zile după naștere raportată la greutatea totală a nou-născutului este dată în tabelul X.

Tabelul X

Pierderea medie în greutate în primele zile după naștere

Nou-născut	*Greutatea medie (g)*	*Pierdere în medie (g)*
	2 000—2 500	190
	2 500—3 000	195
	3 000—3 500	235
	3 500—4 000	270
	4 000—4 500	305

Suprafața exterioară a corpului la nou-născutul bine dezvoltat se consideră că este de aproximativ 600 cm² la 1 kg de greutate corporală.

Proporțiile părților corpului la nou-născut sînt următoarele: *capul* reprezintă 1/4 din lungimea totală a corpului. La adult înălțimea

capului este de 1/8 din lungimea corpului. *Creierul* la nou-născut reprezintă 12% din greutatea corpului, iar la adult 2%. Datorită faptului că în viața intrauterină creierul se dezvoltă mai mult, în comparație cu trunchiul și membrele, *neurocraniul* este relativ mai mare decît la adult. Aceasta din cauza necesității răspunsului timpuriu la stimuli a creierului. *Viscerocraniul*, în comparație cu neurocraniul, este mai mic proporțional, deoarece aparatul masticator (dentomaxilar) nu este solicitat în acest stadiu. *Membrele superioare* și *inferioare* sînt egale la nou-născut și proporțional .mai scurte decît la adult. *Linia jumătății* lungimii totale a corpului la nou-născut trece prin ombilic (sau foarte puțin superior), iar la adult prin crestele pubiene și trohanterele mari (fig. 217). *Circumferința capului* la nou-născut este de 34—36 cm,. *Circumferința toracelui*, care, pe secțiune transversală are forma rotundă și nu turtită sagital ca la adult, este cu 3—4 cm mai mică decît a capului. În tabelul XI sînt redați în cm cîțiva parametrii dimensionali ai nou-născutului, pe sexe.

Tabelul XI

Parametrii dimensionali medii ai nou-născutului pe sexe

Parametrul dimensional	*Băieți*	*Fete*
Lungimea medie a corpului	50,8	50,0
Înălțimea șezînd	33,8	33,3
Lățimea umerilor	10,7	10,4
Lățimea pelvisului (șold)	7,8	7,7
Circumferința capului	35	34
Circumferința toracelui	28,2	28,5
Lungimea membrului superior	21,4	20,3
Lungimea membrului inferior	20,5	20,3

Centrul de greutate al corpului la nou-născut corespunde înălțimii orificiului prin care vena cavă inferioară străbate m. diafragma; la adult el se află frontal de promontoriu.

Organele interne sînt relativ mai mari la nou-născut decît la adult, în special: glanda suprarenală, timusul, splina, ficatul: ficatul, la nou-născut, reprezintă 1/20 din greutatea corpului iar la adult 1/50. *Creierul* la nou-născut are greutatea de circa 350—400 g, adică 13—14% din greutatea corpului, în timp ce la adult reprezintă 2% din greutatea corpului. *Ochiul*, cu diametrul sagital mic, obișnuit este hipermetrop, cu mișcări necoordonate și strabism fiziologic. Nou-născutul prezintă fotofobie. El începe să vadă și să fixeze obiectele la circa 4—6 săptămîni.

4.2.1. CREȘTEREA ÎN LUNGIME ȘI RITMUL CREȘTERII

În etapa postnatală corpul uman crește în lungime (înălțime, talie) în mod continuu, pînă la terminarea creșterii. În general, înălțimea corpului la vîrsta de 5 ani reprezintă 60% la 10 ani 75%, la 15 ani este de 90%, iar la 20 ani de 99% din înălțimea definitivă (R. Martin).

Creșterea, analizată pe ani de vîrstă, se constată că nu este egală, ea realizîndu-se după *legi de creștere* precise. Cercetările pe număr mare de subiecți, în perioada de creștere, au arătat că există un anumit **ritm de creștere,** cu o *legitate* corespunzătoare la patru perioade:

1) creștere rapidă, care ține pînă la 5—6 ani la băieți și tot atît la fete;

2) creștere lentă, care ține pînă la 10—12 ani la băieți și 10 la fete;

3) creștere accelerată, care ține pînă la 16—18 ani la băieți și 14—15 ani la fete;

4) creștere încetinită, pînă la 24 ani la băieți și pînă la 18—20 ani la fete.

Acești parametri sînt foarte variabili. De la 20 la 35 ani se crește în înălțime cu aproximativ 1—2 cm.

Ritmul de creștere de mai sus se întîlnește la toate rasele și la ambele sexe cu sublinierea că cea de a doua perioadă este mai scurtă la fete, ceea ce face ca a 3-a perioadă, de creștere accelerată, să se instaleze la fete mai devreme decît la băieți. Cauza acestei caracteristici constă în începerea pubertății, mai timpuriu la fete, de ea legîndu-se și terminarea mai devreme a creșterii la sexul feminin (18—20 ani). A 4-a perioadă de creștere este de durată mai scurtă la fete. La sexul masculin creșterea absolută între 20 și 24 de ani este de aproximativ 2—3 mm în unele regiuni ale Europei; la danezi este de 4 mm, iar la suedezi și norvegieni de 5 mm. Creșterea totală în înălțime este mai mare la băieți decît la fete.

O altă remarcă este aceea că pînă la 10 ani creșterea băieților și fetelor diferă foarte puțin, înălțimea și greutatea fetelor fiind puțin mai mică; diferențele sînt cuprinse între 1,5 cm și 0,5 cm și incluse în abaterile individuale

(fig. 211). De la 11 ani pînă la 15 ani, însă, fetele depășesc băieții în înălțime (talie). La 12 ani ele îi depășesc pe aceștia și în greutate.

La băieți *creșterea de pubertate* începe la 12 ani, depășind în înălțime fetele la 15 ani și în greutate după 16 ani. Creșterea de pubertate este de durată mai lungă la băieți și tot acum are loc o schimbare mai profundă a corpului și a proporțiilor părților sale la ambele sexe, schimbări ce au loc paralel cu maturizarea glandelor sexuale (fig. 212). De asemenea, după o pubertate prelungită, de regulă, creșterea este mai redusă.

Dacă se apreciază lungimea medie a corpului pentru întreaga specie de *Homo sapiens* aceasta este de aproximativ 165 cm. La aceasta se adaugă deosebirile sexuale foarte clare ale înălțimii corpului la toate rasele umane. Deosebirea de înălțime are ca valoare absolută medie 10,5 cm, corpul la sexul feminin fiind cu 7% mai mic decît al bărbaților.

La albi lungimea corpului crește de la naștere, respectiv de la 50 cm pînă la perioada adultă, 1,80 m, de circa 3,6 ori la sexul masculin și de 3,4 ori la cel feminin. Lange a stabilit ca valoare maximă pentru înălțime 2,15 m și minimă de 1,25 m.

Creșterea în lungime a *sugarului* este de 25—30 cm, în condiții normale. El ajunge de la 50 cm la 75 cm la sfîrșitul primului an, crescînd deci cu 50%.

Circumferința capului ajunge de la 34—36 cm, cît este la nou-născut, la circa 44 cm la 6 luni de la naștere și la 47 cm la sfîrșitul primului an de viață. Circumferința toracelui devine egală cu cea a capului la sfîrșitul perioadei de sugar (V.C. Vaughan, 1975). După cum s-a arătat, la cei mai mulți sugari, în lunile 5—7, începe *apariția dentiției deciduale*, respectiv incisivii centrali inferiori, urmați de cei superiori.

Creșterea în lungime în *al 2-lea an* de viață se realizează cu circa 12 cm pe întregul an.

Circumferința capului crește doar cu 2 cm, iar creierul reprezintă 4/5 din mărimea sa la adult. Numărul dinților deciduali ajunge în acest an la 14—16, incluzînd primii molari și caninii. Copilul mic pronunță 2—4 cuvinte.

Creșterea în lungime între *3 și 7 ani* se realizează cu 6—8 cm pe an.

La 2 ani și jumătate au apărut toți dinții deciduali. Craniul visceral crește mai pronunțat decît neurocraniul. Între *6 și 7 ani* începe erupția dinților permanenți. La 3 ani copilul numără corect pînă la 10 și își cunoaște vîrsta și sexul.

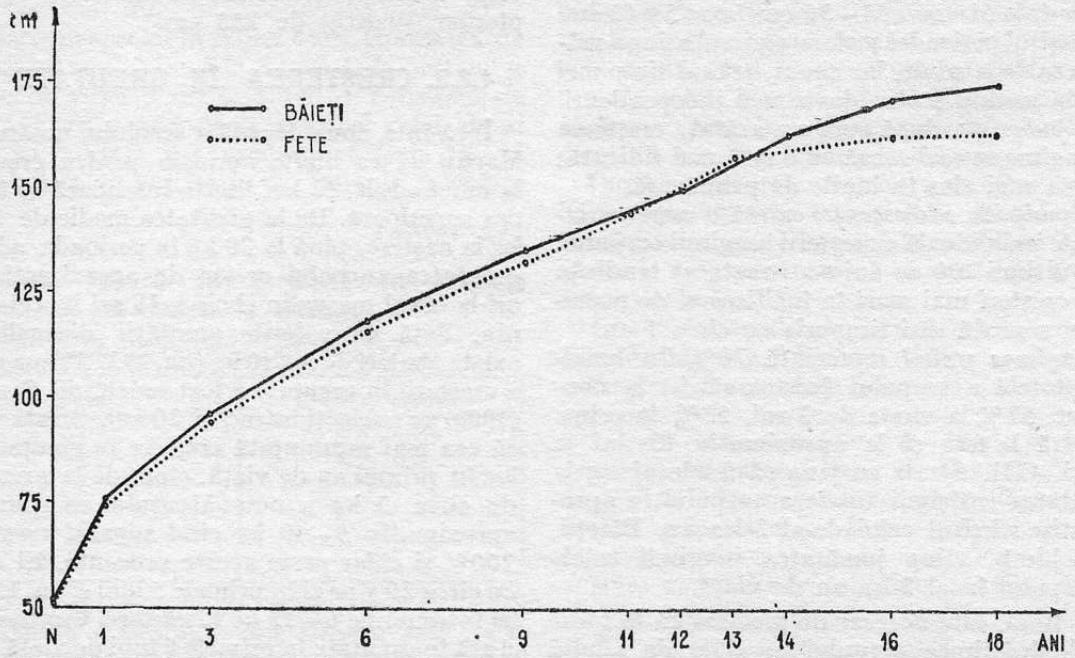


Fig. 211. — Curba creșterii în lungime (cm) de la naștere pînă la 18 ani, la băieți și fete.

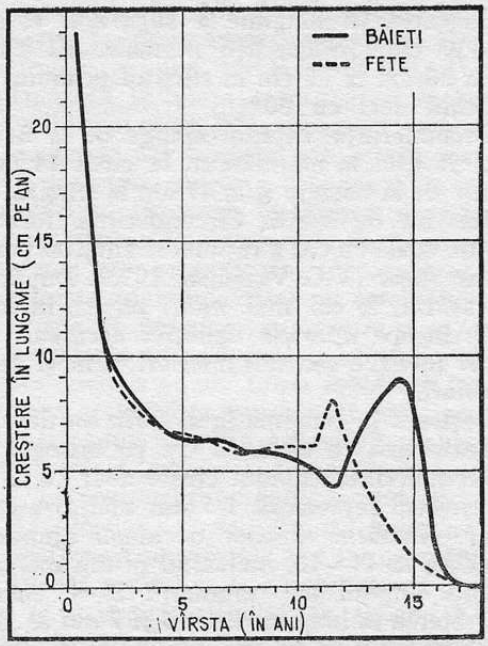


Fig. 212. — Ritmul de creștere de la naștere pînă după pubertate.

Creșterea în înălțime *în perioada școlară*, de la 6 la 10 ani la fete și între 6—12 ani la băieți este de aproximativ 6 cm pe an.

Circumferința capului crește mai puțin, respectiv de la 51 cm la 53—54 cm, între 5 și 12 ani. La sfîrșitul perioadei școlare creierul atinge mărimea sa de la adult, iar copiii, trăind timp mai mult în mediul școlar, devin mai independenți.

La *pubertate*, după cum s-a arătat, creșterea în lungime se realizează cu o rată mai ridicată; aceasta mai ales în lunile de primăvară.

În perioada *adolescenței* există o mare variabilitate individuală a creșterii lungimii corpului.

În ultimii 100 de ani s-a constatat tendința unei creșteri mai mari în înălțime și de maturizare sexuală mai timpurie cu circa 1 an.

Lungimea șezînd reprezintă 70% din lungimea totală a corpului (vertex-călcîi) la nounăscut, 57% la vîrsta de 3 ani, 52% la prima menstră la fete și la aproximativ 15 ani la băieți. C.H. Stratz susține că fetele ajung la jumătatea înălțimii totale a corpului la aproximativ sfîrșitul celui de-al 2-lea an. Băieții, în schimb, ating jumătatea lungimii totale a corpului în al 3-lea an de viață.

În final, este necesar de precizat că la toate rasele înălțimea corpului în perioada adultă nu este strict constantă. Lungimea corpului prezintă chiar modificări zilnice. Cea mai mare este dimineața după repausul din cursul nopții, în comparație cu lungimea de seară, după activitatea din cursul zilei. Prin presiunea dată de greutatea corpului la nivelul discurilor intervertebrale, a cartilajelor articulare ale membrelor inferioare, precum și prin turtirea (aplatizarea) bolții plantare, lungimea corpului scade într-o zi cu aproximativ 10—30 mm. Scurtarea poate ajunge și la 50 mm după o zi de stat în poziție verticală sau după un marș etc. La europeni și japonezi s-a constatat că scăderea pînă la orele 15 este de circa 18 mm.

După terminarea creșterii, din punctul de vedere al înălțimii (lungimii, taliei) corpului se deosebesc trei tipuri:

— tipul înalt = 180 cm;
— tipul mediu = 170 cm și
— tipul scund (mic) = 160 cm

Abaterile de la creșterea normală în lungime a corpului sînt reprezentate de:

— microsomie (—10 cm față de lungimea medie normală)
— nanosomie sau nanism (—30 cm);
— macrosomie (+10 cm față de înălțimea medie normală);
— gigantism (+30 cm)

Cel mai cunoscut individ gigant, citat în literatură, a fost un finlandez cu înălțimea vertex-pterion (plantă) de 283 cm.

4.2.2. CREȘTEREA ÎN GREUTATE

Încă în a doua decadă a secolului nostru R. Martin dă ca limite normale pentru greutate la omul adult, 42 kg, limita inferioară și 84 kg cea superioară. De la greutatea medie de 3 400 kg la naștere, pînă la 70 kg în perioada adultă, greutatea corpului crește de aproximativ 20 ori la sexul masculin și circa 18 ori la cel feminin. Față de valorile greutății normale pot exista abateri de 5—10 kg (fig. 213). Prima curbă a creșterii în greutate a fost redată de Camerer (1900) pe subiecți între 1 și 20 ani. Stratz arată că cea mai pronunțată creștere în greutate are loc în primul an de viață, cînd, de la greutatea de circa 3 kg a nou-născutului se ajunge la aproximativ 9—10 kg cînd sugarul crește cu 200% și chiar peste aceste procente. El crește cu circa 20 g pe zi în primele 5 luni și cu 15 g pe zi între lunile 6—12 de la naștere. Creșterea lunară în greutate în primele 6 luni de viață postnatală este prezentată în tabelul XII. La sfîrși-

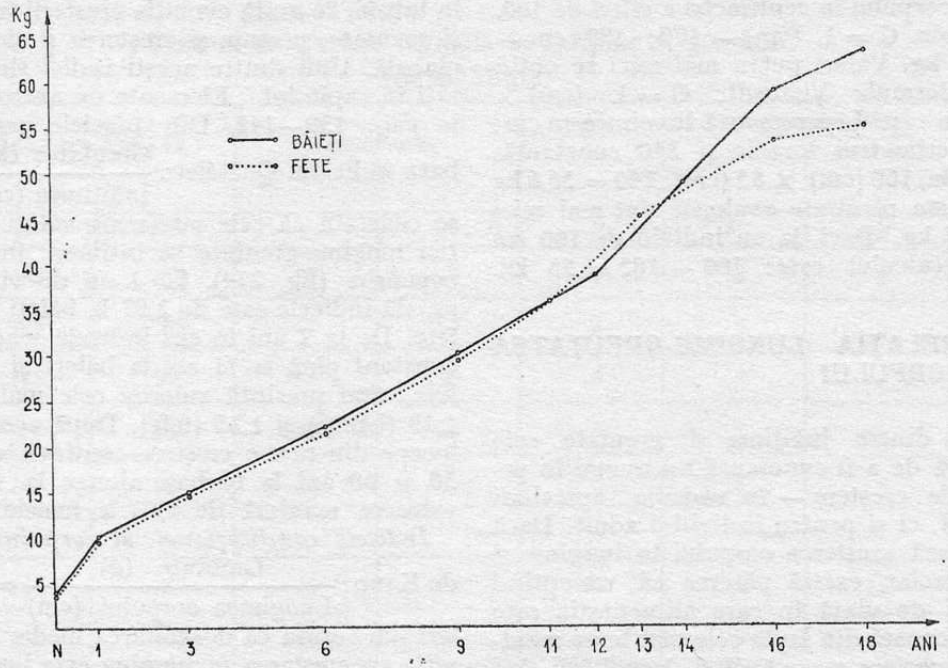


Fig. 213. — Curba creșterii în greutate (kg) de la naștere pînă la 18 ani la băieți și fete.

tul lunii a 9-a se remarcă o pronunțată creștere a țesutului subcutanat, cu peack-ul în această lună. În viața fetală a dominat creșterea în lungime; imediat după naștere domină creșterea în greutate, în special în primii 4 ani. Greutatea de la naștere se dublează la 5 luni de la naștere și crește de circa 3 ori la sfîrșitul perioadei de sugar (1 an) și de 4 ori la sfîrșitul celui de al 2-lea an de viață. S-a constatat că de la 11—12 ani pînă la 15 ani fetele depășesc în greutate

Tabelul XII

Creșterea lunară în greutate în primele 6 luni de la naștere

(după G. Fanconi, 1965)

Luna	*Creșterea (grame)*
1	500—600
2	800—900
3	700
4	600
5	500
6	500

În perioada de sugar greutatea ideală a acestuia poate fi calculată, cu aproximație, după formula: G + a × L, în care G reprezintă greutatea la naștere; „a" este egal cu 600 g în primele 6 luni și 500 g în următoarele luni.

băieții, iar de la 11 ani îi depășesc și în lungime. Ulterior, la 16 ani, băieții depășesc din nou fetele în greutate. Creșterea în greutate raportată la *anotimpuri*, domină sfîrșitul verii și toamna, cea în lungime, după cum s-a arătat, primăvara și începutul verii. De asemenea, greutatea scade mult în verile foarte calde. C. H. Stratz susține că fetele ajung la *jumătatea greutății totale* la circa 11 ani, iar băieții la 13 ani.

După terminarea creșterii, greutatea la bărbați crește cu circa 2 kg până la 20 ani, iar la sexul feminin cu 2 kg pînă la vîrsta de 24 ani, vîrste la care se consideră că se atinge maturitatea deplină.

În *al 2-lea an* de viață creșterea în greutate este de circa 2,5 kg.

Creșterea în greutate între *3 și 7 ani* este de aproximativ 2 kg pe an.

Între *6—10 ani* la fete și *6—12 ani* la băieți, creșterea în greutate este de circa 3—3,5 kg. În primii 10 ani greutatea normală se poate evalua prin formula: 2 × v + 9, în care „v" reprezintă vîrsta în ani.

Mare variabilitate individuală există în *perioada pubertății* și *adolescenței*.

La *adult* greutatea normală a corpului se poate extrage din înălțime, prin scăderea din

lungimea corpului în centimetri a cifrei de 100. De exemplu G = L (cm) — 100; 170 cm — 100 = 70 kg. Valori puțin mai mici se obțin folosind formula Vierosdt: G = L (cm) × B : 240, în care L reprezintă lungimea în cm; B este perimetrul toracic și 240 constantă. De exemplu, 160 (cm) × 85 (cm) : 240 = 56,6 kg După aceste rezultate evalorile sînt mai mici cu circa 5 kg. Deci, la un individ de 160 cm lungime, calculul este: 160 — 105 = 55 kg.

4.2.3. RELAȚIA LUNGIME-GREUTATEA CORPULUI

Relația dintre înălțime și greutate este importantă de a fi cunoscută nu numai în perioadele de creștere — în vederea aprecierii dezvoltării, ci și pentru individul adult. Dacă se analizează creșterea corpului în lungime și greutate izolat, există părerea că, exceptînd primii ani de viață în care alimentația este aceeași și constă din lapte cele mai bune rezultate de apreciere a creșterii și dezvoltării sînt date de valorile *creșterii în lungime*. Greutatea prezintă mult mai multe abateri deoarece este puternic influențată de *alimentație* și de *condițiile de viață*.

Pentru fiecare perioadă de creștere în lungime există o anumită corelație cu greutatea normală a corpului ce corespunde acelei perioade. În acest sens există mai mulți indici lungime — greutate, care dau valori înscrise în tabele, ce arată evoluția creșterii în lungime și greutate, precum și creșterea și dezvoltarea globală. Unii dintre acești indici sînt prezentați în capitolul „Elemente de antropometrie" la pag. 139—142. Din tabelele realizate pe baza indicelui Quételet: $\frac{\text{Greutatea (kg)}}{\text{Înălțimea (cm)}} \times 100$ se constată că cele mai mari valori ale relației lungime-greutate se întîlnesc în perioada copilăriei (fig. 214). La 1 an de viață postnatală indicele este de 2,97 la băieți și 2,83 la fete. De la 2 ani în sus indicele scade în mod constant pînă la 11 ani la băieți și 10 ani la fete, cînd prezintă valorile cele mai scăzute: 1,19 (băieți) și 1,25 (fete). După aceste vîrste începe din nou o creștere continuă care între 50 și 60 ani la bărbați ajunge la 1,49 și la valoarea maximă de 1,63 la femeie.

Indicele constituțional al corpului elaborat de Kaup: $\frac{\text{Greutate (g)}}{\text{Lungimea corpului (cm)}} = 2{,}3$. Valori sub 2 arată că dezvoltarea medie în comparație cu creșterea în lungime este insuficientă.

Înălțimea și greutatea prezintă *abateri zilnice*. Lungimea corpului *scade* seara, cum s-a menționat, cu 1—3 cm, în condiții normale. Curba greutății în 24 ore, crește după amiază și atinge valoarea maximă la jumătatea nopții. După aceasta începe să scadă rapid către dimineață și rămîne la valori mici pînă la prînz. În tabelul XIII se prezintă canonul de creștere normală în înălțime și greutate.

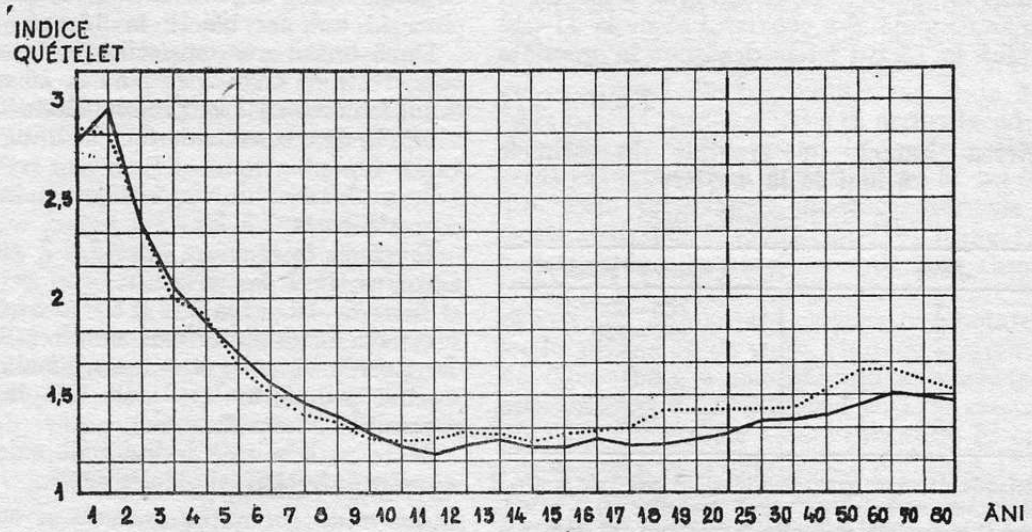


Fig. 214. — Relația lungime-greutate exprimată după indicele Quételet.

Canonul de creştere normală în înălţime şi greutate

(după Stratz)

Ani	*Înălţimea totală în cm*		*Greutatea în kg*		*Creşterea anuală*			
					Înălţime		*Greutate*	
	B	*F*	*B*	*F*	*B*	*F*	*B*	*F*
20	*180*	170	*68*	58	2	2	1	1
19	*178*	168	*67*	57	3	2	2	1
18	*175*	166	*65*	56	5	2	5	1
17	*170*	164	*60*	55	5	2	5	2
16	*165*	162	*55*	53	5	2	5	3
15	*160*	*160*	*50*	*50*	10	5	10	5
14	150	*155*	40	*45*	5	5	4	5
13	145	*150*	36	*40*	5	5	3	4
12	140	*145*	33	*36*	5	5	3	3
11	135	*140*	30	*33*	5	10	3	5
10	130		27	*28*	2		1	2
9	128		26		3		2	
8	125		24		5		2	
7	120		22		10		2	
6	110		20		5		2	
5	105		18		5		2	
4	100		16		5		2	
3	95		14		10		2	
2	85		12		10		3	
1	75		9		25		6	
0	50		3					

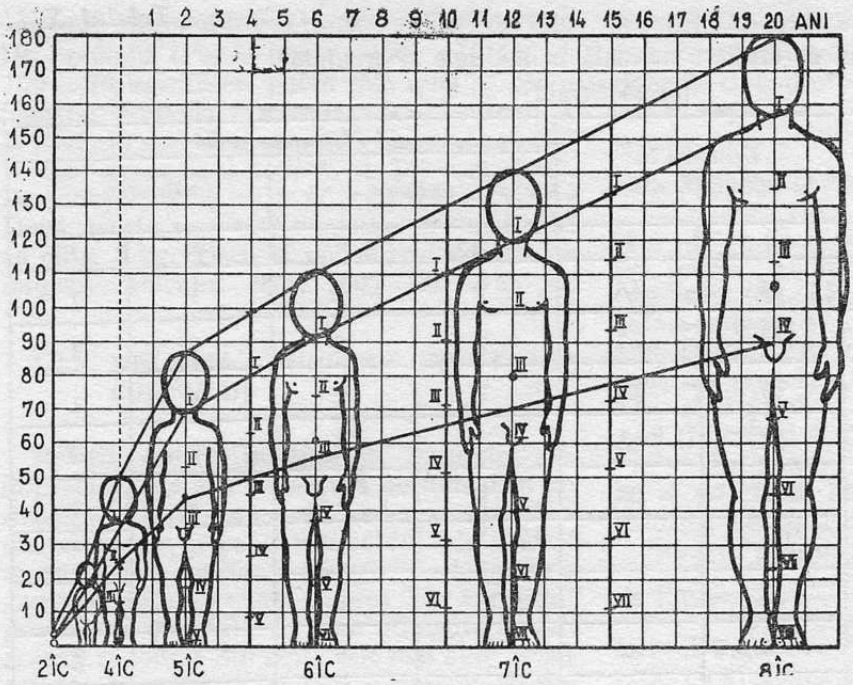


Fig. 215. — Proporțiile corpului raportate la înălțimea capului (IC) de la naștere pînă la 20 ani (după Stratz).

4.2.4. CREȘTEREA ȘI SCHIMBAREA PROPORȚIILOR CORPULUI

Creșterea absolută și relativă a părților corpului formează obiectul *studiului despre proporțiile corpului*, un capitol important al anatomiei, anatomiei artistice și antropologiei. Inițial, cu studiul proporțiilor corpului s-au ocupat marii artiști ai Renașterii, iar ulterior, școlile de artă, anatomia și antropologia. Ca unități de măsură s-au folosit diverse *module*. De exemplu, s-a utilizat ca modul lungimea degetului mediu, care intră de 19 ori în lungimea corpului adult. Un alt modul pentru evaluarea înălțimii corpului este reprezentat de înălțimea capului a cărei valoare este cuprinsă între 7 1/2 și 8 ori din lungimea totală a corpului (R. Martin). (fig. 215). O lege a proporțiilor corpului s-a căutat deci din timpuri străvechi. Rezultatele nu au fost mulțumitoare, deoarece proporțiile se aschimbă în diverse perioade ale vieții; ele se schimbă cu rasa, sexul, tipul constituțional.

După cum s-a arătat, creșterea și diferențierea nu se desfășoară în același timp și cu aceeași rată în diversele părți ale corpului. Ca urmare, ceea ce caracterizează schimbarea proporțiilor corpului este lipsa de uniformitate a creșterii părților, fiecare din acestea avînd *propriul ciclu de creștere* și *dezvoltare* (fig. 216). Modul propriu de creștere în lungime a părților precum și proporțiile rezultate, sînt de mare importanță în medicina legală și antropologie deoarece permit calcularea înălțimii sau taliei

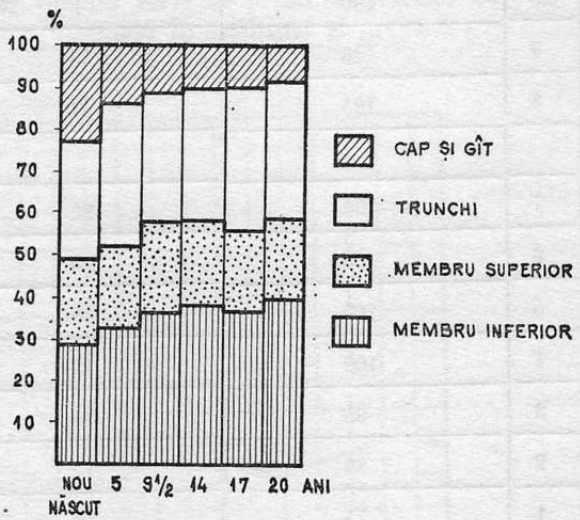


Fig. 216. — Proporțiile corpului: capul și gîtul, trunchiul, membrele superioare și membrele inferioare, de la naștere pînă la 20 ani.

unui individ după dimensiunile unui osal membrelor.

S-a precizat că creşterea şi diferenţierea se realizează în axul longitudinal al corpului. Ea începe cu regiunea capului şi progresează către extremitatea caudală. Dezvoltarea în direcţie transversală are loc mai întîi în regiunea dorsală medie şi progresează latero-ventral.

În viaţa postnatală prima schimbare a proporţiilor are loc între cap şi trunchi, precum şi între trunchi şi membre.

În viaţa fetală are o mare importanţă proporţia între cap şi trunchi. S-a amintit că la sfîrşitul lunii a 2-a lungimea totală a embrionului este de 40 mm, din care 1/2 constituie înălţimea capului. Odată cu creşterea intensivă a trunchiului, din luna a 3-a, precum şi a membrelor inferioare, care în această lună cresc dublu, capul nu urmează acelaşi ritm, ci creşte mai lent. De aceea, la sfîrşitul lunii a 5-a, lungimea totală a corpului reprezintă de 3 ori, iar la naştere de 4 ori înălţimea capului (fig. 217). În viaţa intrauterină lungimea membrelor superioare este mai mare decît a celor inferioare. Ele devin aproape egale la naştere, reprezentînd $1^1/_2$ din înălţimea capului, în timp ce trunchiul plus gîtul constituie $1^3/_4$ din înălţimea capului.

În viaţa *posnatală* încetarea creşterii şi realizarea proporţiilor tipice ale corpului şi părţilor sale au loc atunci cînd lungimea totală a corpului reprezintă $7^1/_2 - 8$ ori înălţimea capului. În acest timp trunchiul şi gîtul au crescut de la $1^3/_4$ la 3 ori (triplu) faţă de înălţimea corpului; *membrele superioare* de la $1^1/_2$ la $3^1/_2$ ori şi cele *inferioare* de la $1^1/_2$ la 4 ori înălţimea capului. C.H. Stratz dă ca valori următoarele: capul creşte dublu (vezi fig. 219), trunchiul triplu, membrele superioare cvadruplu, iar membrele inferioare cresc de 5 ori faţă de înălţimea capului. Cu aproximaţie între 6 şi 9 ani membrele inferioare depăşesc pe cele superioare şi păstrează această proporţie toată viaţa. Raportul între membrele superioare şi cele inferioare a fost la naştere de aproape 1/1, iar la adult ajunge la 4: 5 (fig. 216). La nivelul membrelor creşterea se realizează în direcţie proximo-distală. Antebraţul şi gamba cresc mai pronunţat decît braţul şi coapsa, iar mîna şi piciorul mai puternic şi termină creşterea mai tîrziu decît antebraţul şi gamba. Tot la nivelul membrelor legile alternanţei creşterii oaselor, arată că acestea cresc în lungime şi grosime alternativ. De asemenea, este alternativă şi creşterea în lungime şi grosime a oaselor care se succedă, aceasta constituind „legea basculei" creşterii. De exemplu, în etapa în care femurul creşte în lungime, tibia şi fibula cresc în acelaşi timp în grosime, ceea ce explică schimbarea continuă a proporţiilor corpului pînă la terminarea creşterii.

Din comparaţia proporţiilor în viaţa prenatală şi postnatală s-a emis legea că „postnatacresc mai puternic acele părţi ale corpului, care la naştere sînt mai slab dezvoltate".

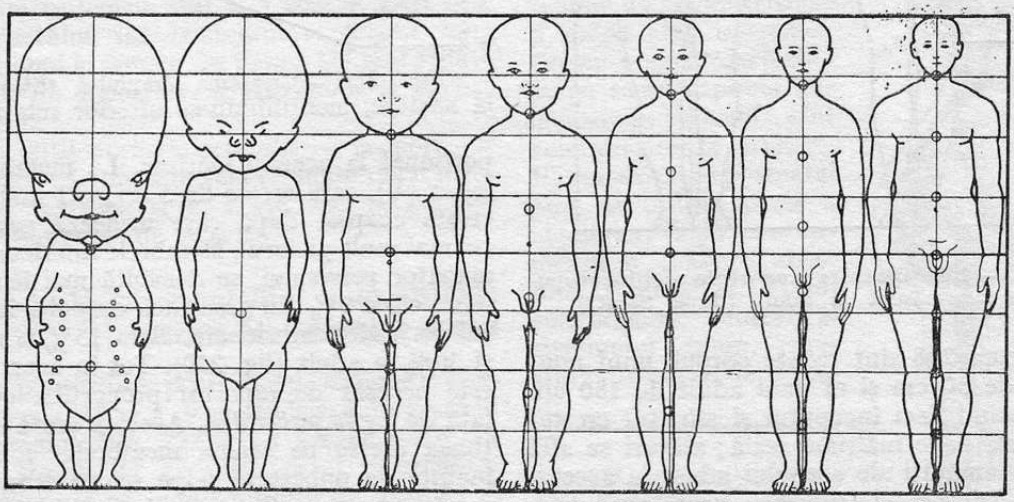


Fig. 217. — Modificări ale proporţiilor corpului de la embrionul uman de 2 luni viaţă intrauterină pînă la 25 ani postnatal, aduse la aceeaşi mărime.

De menționat totodată că datorită creșterii relativ pronunțate a membrelor inferioare în viața posnatală, se schimbă poziția *liniei jumătății corpului*, precum și poziția ombilicului (fig. 217). La naștere ea trece puțin superior de ombilic, în timp ce la europenii adulți trece prin marginea superioară a simfizei pubiene *(Symphision)* și vîrful trohanterelor mari. Alți cercetători susțin că linia jumătății lungimii corpului încă de la 15—16 ani trece prin *symphision*. La eunuci această linie se află sub *symphision*. Poziția definitivă și relația: înălțimea simfizei — înălțimea corpului se ating aproximativ la vîrsta de 10 ani (Stratz). De asemenea este necesar de menționat că la unii negri lungimea pronunțată a membrelor inferioare constituie un caracter de rasă.

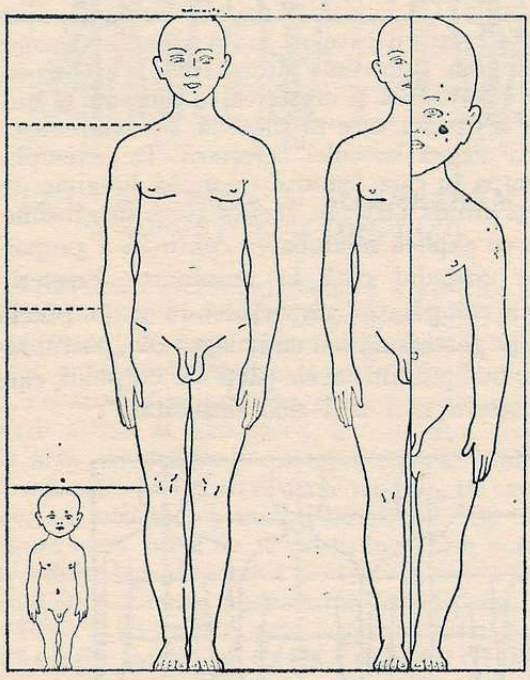


Fig. 218. — Relațiile între proporțiile părților corpului la nou-născut și adult (după Stratz).

În figura 218 sînt redate corpul unui nounăscut de 50 cm și al unui adult de 180 cm reprezentînd deci începutul și sfîrșitul creșterii în relații de înălțime reală; alături se află ambele jumătăți ale corpului aduse la aceeași mărime. Din această figură se poate citi intensitatea și ritmul creșterii. La nivelul *capului* se constată că acesta ajunge la înălțimea dublă la adult, dar neurocraniul crește numai cu 1/2, în timp ce viscerocraniul crește de $1^1/_2$ ori față de înălțimea craniului la nou-născut (fig. 219). *Trunchiul* (III) crește de 3 ori; el rămîne la aceeași mărime relativă în perioada de dezvoltare 45—50%, deși *partea toracică* atinge maximul ei în primele stadii, iar *partea pelvină* către adolescență. *Abdomenul* (III_1) crește mai puțin decît toracele (III_2). De asemenea membrul superior (IV) crește de 4 ori, cel mai puțin brațul apoi antebrațul și cel mai pronunțat mîna. Membrele superioare formează circa 3% din greutatea corpului la sfîrșitul perioadei embrionare și cresc cu 8—9%

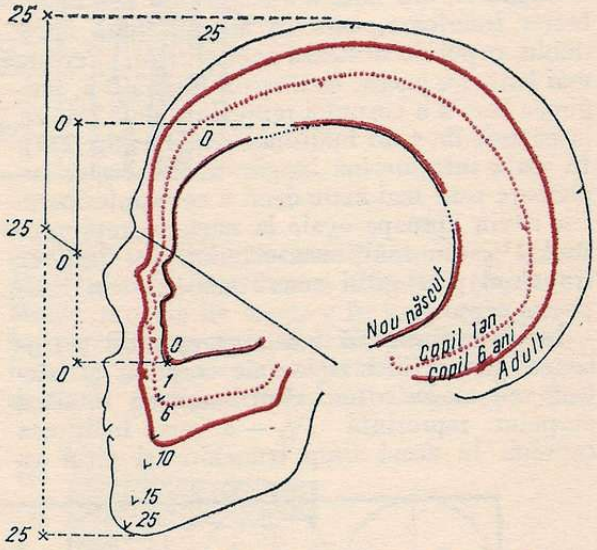


Fig. 219. — Creșterea craniului (Stratz).

la naștere, menținîndu-se ulterior relativ proporțional la aceeași mărime. La membrul inferior (V), care crește de 5 ori, cel mai puțin crește coapsa, după care urmează gamba și cel mai mult piciorul. Membrele inferioare, asemănător pelvisului, se dezvoltă mai lent, formînd circa 3% din greutatea corpului la sfîrșitul perioadei embrionare, circa 15% la naștere și 30% la adult (fig. 220). Tot în acest cadru este necesar de raportat proporțiile corpului față de *legile pubertății*. Acestea arată că înălțimea crește pe seama membrelor inferioare înainte de pubertate și pe seama trunchiului după pubertate. Creșterea interesează mai cu seamă oasele înainte de pubertate și mușchii

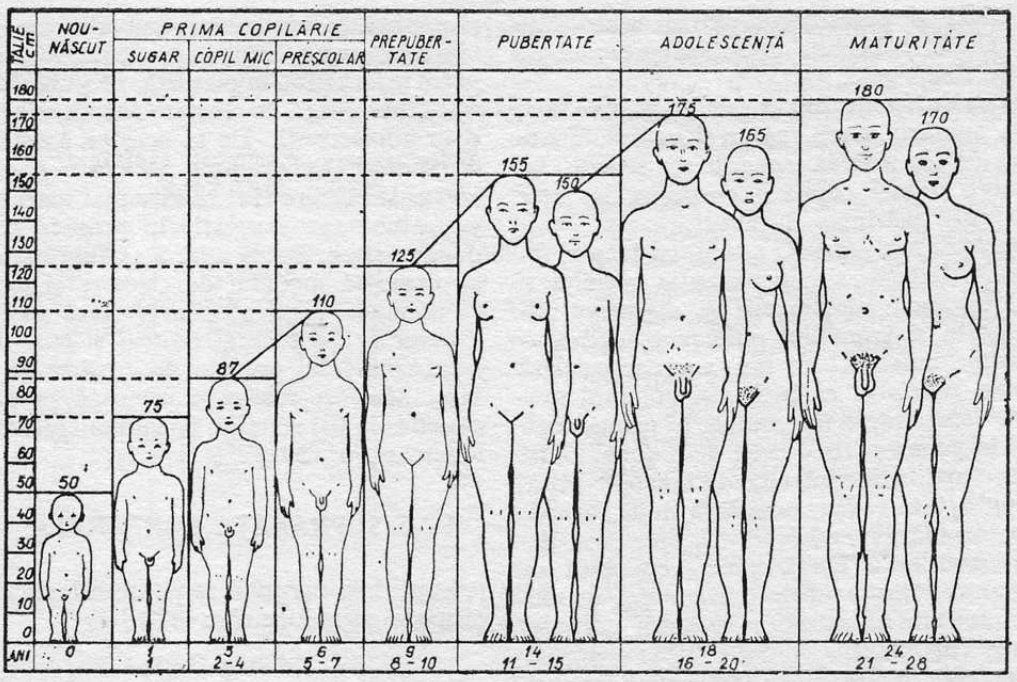


Fig. 220. — Trepte ale creșterii pînă în perioada adultă (maturitate) (Stratz).

după pubertate. Creșterea în lungime a oaselor este mai pronunțată înainte și în timpul pubertății, în timp ce creșterea în grosime este mai intensă după pubertate.

Proporțiile corpului la femeie se deosebesc de cele de la bărbat prin formele mai rotunjite ale părților și lățimea mai mare a pelvisului. Din valorile medii se constată că membrele inferioare la femeie sînt mai scurte decît cele ale bărbatului, iar trunchiul este mai lung proporțional la femeie. În figura 221 sînt redate regiunile de depozitare a grăsimilor la bărbat și femeie.

În condiții normale schimbarea proporțiilor corpului și părților sînt mai regulate decît creșterea în înălțime și greutate, dar proporțiile sînt dependente de acestea.

4.2.4.1. Rata proporțiilor unor sisteme și aparate ale corpului uman

Rata proporțiilor pentru unele sisteme și aparate este redată și a devenit clasică, în graficul lui Scammon (fig. 222). Din acesta reiese că fiecare sistem de organe, aparat și organele însele prezintă un model propriu de creștere și dezvoltare.

Graficul cuprinde curbele de dezvoltare ale următoarelor organe.

Organele de tip limfoid: timusul, ganglionii limfatici, foliculii limfatici solitari și agregați (plăcile Peyer) de la nivelul tubului digestiv, tonsilele și pulpa albă a splinei. Aceste organe excluzînd pulpa roșie a splinei, dar incluzînd timusul sînt voluminoase la naștere. Ele cresc rapid postnatal pînă la ultima parte a copilăriei, după care urmează o scădere absolută în greutate. Timusul, organul central al sistemului imun, prezintă în copilărie o gre-

Fig. 221. — Distribuția grăsimii subcutanate la băr-bat = negru și femeie = alb.

utate labilă și descrește rapid în cazurile de boală. După pubertate el suferă procesul de involuție fiziologocă.

Organele de tip nervos: creierul și părțile sale, măduva spinării, dura mater și ochiul. Toate organele de tip nervos cresc foarte repede. La terminarea primei copilării creșterea lor este de 90% din mărimea de adult.

Organele de tip general: corpul ca întreg, dimensiunile exterioare, cu excepția capului și gîtului, organele respiratorii și digestive, rinichii, aorta și trunchiul pulmonar, splina — pulpa roșie, musculatura sau masa musculară ca întreg, scheletul ca întreg și volumul sanguin. Ele cresc rapid în greutate în prima copilărie și în prima parte a celei de-a doua. După această etapă, urmează una de creștere lentă, iar la pubertate se instaurează a doua fază de creștere rapidă. În adolescență creșterea devine din nou lentă. După cum se constată organele acestui grup prezintă în general un model de creștere asemănător creșterii corpului ca întreg (fig. 222).

Organele de tip genital: testicului, ovarul, epididimul, tuba uterină, prostata cu uretra prostatică și veziculele seminale. Cu excepția uterului, organele de tip genital cresc foarte puțin și lent pînă în perioada prepubertală, cînd intră într-o fază de creștere rapidă ce se extinde și în adolescență. De la acestea există o serie de abateri. De exemplu *glanda suprarenală* și *uterul* la naștere sînt relativ mai mari și suferă regresiune sau involuție în primele săptămîni după naștere. Pulpa albă a *splinei* se consideră că urmează modelul de creștere și dezvoltare al organelor limfoide, iar *ficatul* modelul organelor de tip general. *Ovarul* și *testicului* urmează modelul propriu de creștere și dezvoltare. *Mușchii scheletici* urmează modelul organelor de tip general, cu sublinierea că ultima lor masă o cîștigă foarte lent.

4.2.5. SUPRAFAȚA CORPORALĂ

Suprafața corpului se poate calcula cu aproximație prin formula:

$$\frac{4 \times g\ (kg) + 7}{g\ (kg) + 90}$$

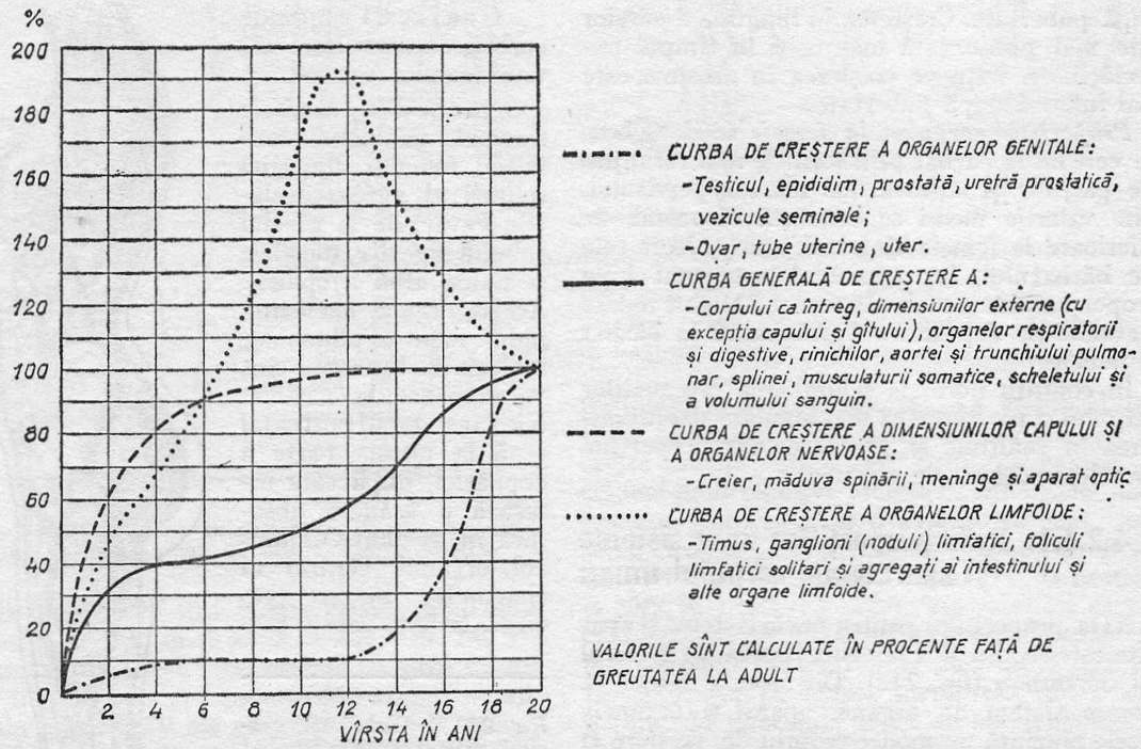


Fig. 222. — Curbele de dezvoltare ale unor sisteme de organe și aparate de la naștere pînă la 20 ani (după Scammon).

În tabelul XIV se redă suprafața corporală a proximativă raportată la greutate de la naștere pînă în perioada adultă.

Tabelul XIV

Suprafața corporală aproximativă (după H.K. Silver)

Greutatea (kg)	*Vîrsta aproximativă*	*Suprafața (m^2)*
3	Nou-născut	0,2
6	3 luni	0,3
10	1 an	0,45
20	4 $^1/_2$ ani	0,8
30	9 ani	1
40	12 ani	1,3
50	14 ani	1,5
65	Adult	1,7
70	Adult	1,76

4.2.6. FACTORII CARE INFLUENȚEAZĂ CREȘTEREA ȘI DEZVOLTAREA

Creșterea, ritmul de creștere și mărimea corpului uman sînt imprimate genetic și influențate de factorii de peristază. Există, după cum este cunoscut, rase cu indivizi de talie înaltă și altele cu indivizi de talie mică. La acestea se adaugă particularitățile de sex, influența factorilor sociali etc.

Factorii genetici condiționează creșterea prin intermediul *hormonilor*. Dintre aceștia hormonul de creștere hipofizar sau hormonul somatotrop (STH), tiroxina și timusul stimulează creșterea. Hormonii glandelor sexuale, în schimb, o inhibă. Hormonii răspund nu numai de *creșterea în lungime* a corpului, ci și de *ritmul* și *schimbarea proporțiilor* părților corpului în perioadele de creștere. Castrarea înainte de pubertate determină creșterea exagerată în lungime a membrelor inferioare.

Se poate afirma deci că forma exterioară și proporțiile corpului corespund unei anumite constelații hormonale, care la rîndul ei este determinată genetic.

Creșterea nu are însă o singură cauză, fapt pentru care tulburarea unei verigi produce tulburări de creștere, fiind greu de spus care este cauza primară a tulburărilor de creștere.

Durata gestației este un factor care arată că nou-născutul provenit dintr-o sarcină cu durată mai lungă prezintă lungimea și greutatea mai mari. Din tabelele care s-au elaborat, s-a semnalat că variațiile în lungime în asemenea cazuri sînt mai reduse decît cele ale greutății.

Constituția anatomică a părinților și rasa. De exemplu, femeile albe au pelvisul mai lat decît negresele, fapt pentru care copiii albi sînt mai voluminoși la naștere. În practica medicală s-a constatat că mamele bine formate și dezvoltate dau naștere la copii dezvoltați. Stern (1908) susține că și între mărimea capului mamei și al copilului trebuie să existe relații de corespondență.

Un alt factor este reprezentat de *durata medie a menstrei;* femeile cu durata menstrei mai lungă dau naștere la copii mai mari.

Între *numărul nașterilor* și mărimea nounăscutului există o corelație. Copiii multiparelor sînt mai mari decît ai primiparelor. De exemplu din 100 de copii cu greutatea mai mare de 4 500 g circa 85 % aparțin multiparelor și numai 15 % primiparelor. Unii autori extind creșterea ca mărime numai pînă la al 4-lea copil, iar alții pînă la al 8-lea (Ahlfeld). La aceeași mamă băieții sînt mai grei decît fetele.

Vîrsta mamei arată că prezintă greutatea mai mare copiii mamelor mai în vîrstă decît ai celor tinere.

Dintre *factorii de mediu* (peristază), *condițiile sociale* ale părinților influențează mărimea nou-născutului.

Factorii climatici influențează creșterea în sensul că în țările cu climă caldă pubertatea începe mai devreme decît la nordici. La tropice indivizii cresc mai repede și termină creșterea mai devreme.

Anotimpurile influențează creșterea. Creșterea în greutate domină, după cum s-a arătat, sfîrșitul verii și toamna, cel mai intens în august-noiembrie. În acest timp scade creșterea în lungime. Primăvara și la începutul verii domină creșterea în lungime, respectiv lunile aprilie-iulie, cînd lumina soarelui, în special razele ultraviolete, influențează din plin creșterea în lungime prin intermediul sintezei în piele a vitaminei D_3. Ea stimulează formarea de țesut osos și cartilaj. În verile foarte calde, la adolescenți stagnează creșterea în greutate.

La rasele europene nordice, care sînt înalte încă din copilărie se conturează mărimea corpului în comparație cu popoarele sudice.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ALESSANDRESCU D. — Biologia reproducerii umane, Editura Medicală, București, 1976.

AMPRINO R., CAMOSSO M. — Le rôle morphogénétique de la crête ectodermique apicale du bourgeon des membres de l'embryon de poulet, C.R. Assoc. Anat., 1955, 42, 197—203.

AMPRINO R. — Aspetti della morfogenesi delle estremita nei vertebrati, Mon. Zool. Ital. 1962—1963, supl., 70—71, 7—130.

ANDRONESCU A. — Anatomia dezvoltării omului, în „Embriologie medicală", Edit. Medicală, București, 1987.

AREY B.L. — Anatomia del Desarrollo (Traduccion de la Septima Edicion), Instituto Del Libro, Havana, 1968.

ASCH R.H., ELLSWORTH L.R., BALMACEDA J.P., WONG P.C. — Pregnancy after translaparoscopic gamete intrafallopian tube transfer, Lancet, 1984, 2, 1 034—1 035.

AUROUX M., HAEGEL P. — Embryologie, Tuchmann-Duplessis (red.), Masson et Cie, Paris, 1968.

BACON L.R., NILES R.N. — Medicaí Histology, Springer—Verlag, New York—Heidelberg—Berlin, 1983.

BARELIUC L., NEAGU N. — Embriologie umană — normală și patologică, Edit. Medicală, București, 1987.

BARGMANN W. — Histologie und mikroscopische Anatomie des Menschen, vol. 7, Georg Thieme, Stuttgart, 1977.

BARRY J. ANSON MORRIS — Human Anatomy, ed. a XII-a, McGraw-Hill, New York—Toronto—Sydney—London, 1966.

BECKER, H.J. — Die genetischen Grundlagen der Zelldifferenzierung, Naturwissenschaften, 1964, 51.

BENNINGHOFF A. — Lehrbuch der Anatomie des Menschen, vol. 1, ed. a II-a, J.F. Lehmanns, München—Berlin, 1942.

BENSON C.R. — Current Obstetric and Gynecologie Diagnosis and Treatment, Lange Medical Publication, Los Altos, California, 1980.

BOLOGA L.V., BRĂTESCU G., DUȚESCU B., MILCU M. St. — Istoria medicinei românești, Edit. Medicală, București, 1972.

BOUISSON R. — Histoire de la médicine, Larousse Paris, 1967.

BRAUS H. and ELZE C. — Anatomie des Menschen, vol. I, ed. a III-a Bewegungsaparat, Springer Verlag, Berlin—Gottingen—Heidelberg, 1954.

BROMAN IVAR. — Die Entwicklung des Menschen vor der Geburt, J.F. Bergmann, München, 1927.

BURNET MACFARLANE — Immunological Surveillance, Pergamon Press, Oxford, 1970.

CASPERSON T.O. — Cell Growth and Cell Function, New York—Norton, 1950.

CLARA M. — Entwicklungsgeschichte des Menschen, ed. a VI-a, Georg Thieme, Leipzig, 1966.

COHEN J., MANDELBRAUM J., PLACHOT M.— Maturation et fécondation in vitro d'ovocytes humains prélevés avant ovulation spontanée ou induite par le gonadotrophines (résultats préliminaires), J. Gyn. Obst. Repr., 9, 523—530.

COOPER L.E. — General Immunology, Pergamon Press, Oxford—New York — Toronto — Sydney — Paris — Frankfurt, 1982.

COSSARD Fr. — La fécondation *in vitro* chez la femme, *Bordeaux Médical*, 1983, 16, 317—321.

COULY G., JACQUIER A. — La crête neurale et les malformations crânio-faciales. Neurocristopathies, Rev. Stomatol. Chir. Maxillo-Faciale, 1980, 81, 332—448.

COULY G. — Crêtes neurales, mort cellulaires et fentes labio-maxillaires, 40-ème Congrès de la Soc. de Chir. Pédis., Paris 12—14 dec. 1983.

CZIHAK G., LANGER H., ZIEGLER H. — Biologie, ed. a III-a, Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1981.

DAVID G., HAEGEL P. — Embryologie (sous la direction du Pr. Tuchmann-Duplessis), Masson, Paris, 1971.

De HAAN R. — Morphogenesis of the Vertebrate Heart, in: Organogenesis *De Haan R., H. Ursprung;* (red.) Holt, Rinehart and Winston, 377—419, 1965.

De HAAN L.R., URSPRUNG H. (red.) — Organogenesis, Holt, Rinehart and Winston, New York—Chicago—San Francisco—Toronto—London 1965.

DEGOS L., KAHN A. — Adhésion cellulaire, Medicine Sciences, 1987, 3, 6, 314—315.

DONATH TIBOR — Erläutern des Anatomisches Wörterbuch, Medicina, Budapesta, 1960.

EDELMAN G.M. — Antibody structure and molecular immunology, Science, 1973, 180, 830—840.

FANCONI G., WALLGREN — Manual de pediatrie, Edit. Medicală, București, 1965.

GAVRILĂ L. — Clasic și modern în știința eredității, Edit. Albatros, București, 1984.

GEORMĂNEANU M. — Pediatrie, Edit. didactică și pedagogică, București, 1978.

GHETIE V., HILLEBRAND A. — Anatomia animalelor domestice, vol. I, Edit. Acad. R.S.R., 1971.

GRAY H. — Gray's Anatomy, *L. Williams* and *R. Warwick* (red.)ed. a 36-a, Churchill, Livingstone—Edinburgh—London—Melbourne—New York, 1980.

GREEN PRATT — J. Histo. Chem. Cytochem. 1978, 26, 1109—1114.

GUYTON C. ARTHUR — Textbook of Medical Physiology, ed. a VII-a, W.B. Saunders, Philadelphia, 1986.

HOKAMA Y., NAKAMURA R.M. — Immunology and Immunopathology — Basic Concepts, Little-Brown, Boston, 1982.

HOUILLON Ch. — Embryologie, Paris, Hermann, 1968.

ILEA Th. și colab. — Învățămîntul medical și farmaceutic din București, București, 1963.

IONESCU M. — Istoricul anatomiei umane moderne, Edit. Scrisul Românesc, Craiova, 1974.

JEFFCOATE NORMAN — Principles of Gynecology, ed. a IV-a, Butterworths, London—Boston, 1975.

JUNQUEIRA C.L., CARNEIRO JOSÉ — Basic Histology, Lange Medical Publications, Los Altos, California, 1980.

KNESE KARL-HEINRICH — Stützgewebe und Skelettsystem. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, *von Möllendorff, von Fortgeführt, von Bargmann* (red.), vol. II, Springer Verlag Berlin—Heidelberg—New-York, 1979.

KOLLMANN J. — Hand Atlas der Entwicklungsgeschichte des Menschen, partea a doua, Gustav Fischer, Jena, 1907.

KOLLMANN J. — Handatlas der Entwicklungsgeschichte des Menschen, partea întîi, Gustav Fischer, Jena, 1907.

KRETSCHMER E. — Körperbau und Charakter, ed. a 23-a și a 24-a, Springer Verlag, Berlin, 1961.

KÜHN A. — Entwicklungsphysiologie. Vorlesungen über Entwicklungsphysiologie, ed. a II-a, Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1965.

LANG J., WACHSMUTH W. — Practische Anatomie, ed. a II-a, vol. I, partea a IV-a, Bein und Statik, Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1972.

LANGMAN J. — Embryologie médicale, ed. a II-a, Masson et Cie., Paris, 1972.

LANZ T., WACHSMUTH W. — Praktische Anatomie vol. I, partea a III-a Arm, ed. a II-a, Springer Verlag, Berlin—Göttingen—Heidelberg, 1959.

LAURENT E. — Lexicum Medicum Polyglottum (Français, Latinum, Deutsch, English, Italiano, Espanol, Portuguez, PYCCKIM), Maloine, Paris, 1906.

Le DOUARIN N. — The neural crest, Cambridge, University Press, 1982.

LEUTERT G. — Die anatomischen Nomenklaturen von Basel, Jena—Paris, Georg Thieme, Leipzig, 1963.

LEVI-MONTALCINI RITA — Growth Control of Nerve Cells by a Protein Factor and Its Antiserum, Science, 1964, 143, 105—110.

LEVI-MONTALCINI RITA and ANGELETTI U.P. — Biological Properties of a Nerve Growth Promoting Protein and Its Antiserum Regional Neurochemistry, Pergamon Press, Londra, 1960.

LEVI-MONTALCINI RITA and ANGELETTI U.P. — The Action of Nerve Growth Factor on Sensory and Sympathetic Cellsin: Organogenesis, De Haan R., Ursprung H. (red.), Holt, Rinehart and Winston, New York—Chicago—San Francisco—Toronto—Londra, 1965.

MARTIN RUDOLF — Lerbuch der Anthropologie — in systematischer Darstellung, Fischer, Jena, 1914.

MAXIMILIAN C., DOINA MARIA IOAN — Genetica medicală, Edit. Medicală, București, 1986.

MERCER H.E. — Intercellular Adhesion and Histogenesis, in: Organogenesis, De Haan L.R., Ursprung H. (red.), Holt, Rinehart and Winston, New York—Chicago — San Francisco — Toronto — Londra, 1965.

MILAIRE J. — Aspects of Limb Morphogenesis in Mammals, in: Organogenesis De Haan R., Ursprung H. (red.), Ed. Holt, Rinehart and Winston, 283—300, 1965.

MOORE L.K. — Before We Are Born. Basic Embryology and Birth Defects, ed. a II-a, W.B. Saunders, Philadelphia—London—Toronto—Mexico City—Rio de Janeiro—Sydney—Tokyo, 1983.

MORARU I. — Imunologie, Edit. Medicală, București, 1984.

NOMINA ANATOMICA, NOMINA HISTOLOGICA and NOMINA EMBRYOLOGICA, ed. a IV-a, Excerpta Medica, Amsterdam—Oxford, 1977.

NOMINA ANATOMICA, Starptantiska Anatomiska Nomenklatura, Paris, 30 Julya 1955, Goda Riga, 1961.

PERNKOPF Ed. — Tipographische Anatomie des Menschen, vol. I, caietul I, Urban und Schwarzenberg, Berlin—Wien, 1937.

PETER K., WETZEL G., HEIDERICH — Handbuch der Anatomie des Kinders, vol. I, J.F. Bergman, München, 1928.

PETIT CLAUDINE, PRÉVOST G. — Génetique et évolution, Herman Collection, Paris, 1967.

PRIVES M., LISENKOV N., BUSHKOVICH B. — Anatomia Humana, vol. I, Mir, Moscou, 1975.

RANGA V., ŞEICARU T., ALEXE Fl. — Anatomia omului, ed. a II-a, Edit. Medicală, Bucureşti, 1962.

RANGA V. — Nomenclatura Anatomică Internaţională, Viaţa medicală, 1981, 9, 389—391.

RANGA V., POPA FL., BUDAI M., CADARIU S. — Sarcina, supravieţuirea şi dezvoltarea nou-născuţilor în hipergravitaţie, Al VI-lea Congres naţional de Fiziologie, Bucureşti, 2—4 iulie 1981.

RAYNER CLAIRE, assisté de: BADCOCK CHR., FIRBANK J., PRATT P., RIVERS J., WILLIAMS H.M.D., WOODS CL. — Atlas of the Body and Mind, Mitchell Beazley Publishers LTD, 1976; edition en langue française, L'Atlas de l'Homme, Robert Lafont, Paris, 1978.

ROHEN W. JOHANES — Funcktionelle Anatomie des Menschen, vol. 3, F.K. Schattauer, Stuttgart—New York, 1977.

ROMANOFF L. ALEXIS — The Avian Embryo, Macmillan, New York, 1960.

ROMER S.A. — The vertebrate Body, W.B. Saunders, Philadelphia—London, 1962.

SCHULZE P. — Anatomische Bezeichnungendeutsch lateinisch, lateinisch-deutsch, Georg Thieme, Leipzig, 1975.

SCHUMACHER G.H. — Embryonale Entwicklung des Menschen, Volk und Gesundheit, Berlin, 1979.

SCHUMACHER G.H. — Kompendium und Atlas der Allgemeinen Anatomie mit Zytologie und Histologie, Georg Thieme, Leipzig, 1987.

SCHWALBE E. — Die Morphologie der Missbildungen des Menschen und der Tiere, partea a II-a, Doppelbildungen, Gustav Fischer, Jena, 1907.

SCHWALBE E. — Die Morphologie der Missbildungen des Menschen und der Tiere, partea a III-a, Die Einzelmissbildungen, Gustav Fischer, Jena, 1909.

SCHWALBE E. — Die Morphologie der Missbildungen des Menschen und der Tiere, partea I. Allgemeine Missbildungslehre, Gustav Fischer, Jena, 1906.

SEIBEL M. MACHELLE — A New Era in Reproductive Technology, New Engl. J. Med., 1988, 318, 13, 828—834.

SINCLAIR D. — Human growth after birth, ed. a III-a, Oxford Univ. Press, Londra—New York—Toronto, 1978.

SNELL S.R. — Clinical Embryology for Medical Students, ed. a II-a, Little Brown and Company, Boston, 1975.

STARCK D. — Embryologie, vol. 3, Georg Thieme, Stuttgart, 1975.

STARCK D. — Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere, Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1979.

STEPTOE P.C., EDWARDS R.G., PURDY J.M. — Clinical aspects of pregnancies established with cleaving embryos grown *in vitro*, Brit. J. Obst. Gynecol., 1980, 87, 757—768.

STEPTOE P.C., EDWARDS — Birth after the reimplantation of a human embryo, Lancet, 1978, 2, 366.

STRATZ H.C. — Lebensalter und Geschlechter, Stuttgart, 1926.

TEODORESCU EXARCU I. şi colab. — Reproducerea umană. Fiziologia şi fiziopatologia reproducerii umane, Edit. Medicală, Bucureşti, 1977.

THIERY JEAN-PAUL, DUFOUR SYLVIE, DUBAND JEAN-LOUP — Fibronectiones, Morphogenese et migration cellulaires, Medicine Sciences, 1987, 3, 6, 316—325.

TRIEPEL HERMANN — Die anatomischen Namen, J.F. Bergmann, Wiesbaden, 1912.

TRINKAUS P.J. — Mechanism of Morphogenetic Movements, in: Organogenesis, De Haan R., Ursprung H. (red.), Holt, Rinehart and Winston, New York—Chicago—San Francisco—Toronto—Londra, 1965.

TROUSON A. — Preservation of human eggs and embryos, Fertil. Steril., 1986, 46, 1—12.

TUCHMANN-DUPLESSIS H., HAEGEL P. — Embryologie, vol. 2, ed. a II-a, Masson et Cie, Paris, 1970.

VAUGHAN C. VICTOR, McKAY J.R., NELSON E.W. — Nelson Text-book of Pediatrics, ed a X-a, W.B. Saunders, Philadelphia—Londra—Toronto, 1975.

VOGEL F., MOTULSKY A.G. — Human Genetics, Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1979.

WALDEYER A., WALDEYER U., MAYET A. — Anatomie des Menschen, vol. I, partea I., Walter de Gruyter, Berlin—New York, 1980.

WATSON D.J. — Biologia moleculară a genei, Edit. Ştiinţifică, Bucureşti, 1974.

WEISS LEON — Histology. Cell and Tissue Biology, ed. a V-a, Macmillan, New York, 1983.

WETZEL G. — Anleitung zum Gebrauch der Jenaer Anatomischen Namen, Gustav Fischer, Jena, 1943.

WILKIN P. — The Placenta and fetal membranes, Williams and Wilkins, Baltimore, 1960.

WILLERT G.H., HENKEL L.H. — Klinik und Pathologie der Dysmelie Experimentelle Medizin, Pathologia und Klinik, vol. 26, Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York. 1969.

WOLSTENHOLME E.W.G. and O'CONNOR M. — Foetal Anatomy, A. Ciba-Foundation Symposium, Londra, 1969.

WOOD C., TROUSON A., LEETON et coll. — A clinical assessment of nine pregnancies obtained in vitro fertilization and embryo transfer, Fertil-Steril, 1980, 35, 502—508.

ZWILLING E. — Limb Morphogenesis in: Advances in Morphogenesis, M. Abercrombie and J. Brachet (red.), Academic Press, New York, vol. I, 1961.

INDICE ALFABETIC

A

Aberații cromozomiale 135
ABP 122
Abrachia 358, 359
Absența mușchilor 385
— policelui 321
Acardia 305
Acephalia 305
Acheiria 358, 359
Acid folic 264
— lisergic dietilamida 332
Acizi grași 240
— nucleici 141, 264
Acondroplazia 305
Acrania 305
Acraniote 41
Acromegalie 338
Acrozom 96, 114
ACTH 240, 263, 273
Actinomicina D 141, 161
Adactilia 358, 359
Adenina 130
Adenohipofiza 120
Adipocite 179
ADN 130
ADN-ligaze 137
ADN-polimeraze 130, 137
ADN-sinaptaza 138
Adolescența 390
AFP 265
Agenezie renală 305
Agenți alchilanți 141
— mutageni 59, 138
Aglossia 305
Agnathia 305
Alantoida 205
Albinism 305
Albugineea 84
Alcool etilic 331
Alelie multiplă 138
Alela mutantă 138, 312
— tip sălbatic 138
Alfa-fetoproteina 212, 265
Alogrefă 253, 268
Amelia 305, 358, 359
Amfiartroze 364
Amfibiene 45
Amigdala abdominală 255
Aminoacil-ARN$_t$ — sintetaza 132
Aminoacizi 239
Aminopterina 331
Amnioblaste 153, 208
Amniocenteza 135, 211
Amniogeneza 151
Amnios 205
— definitiv 199
— primar 153
Amnioscopie 213
Amniote 45
Amphioxus 339
Ampula ductului deferent 84
— tubei uterine 86
Anafaza 91
Analgetice 241
Anamniote 45, 205
Anasarca fetoplacentară 276
Anatomia artistică 7, 10
— clinică 14
— comparativă 7
— descriptivă 7
— dezvoltării 7, 77
— ecografică 7
— funcțională 16, 23
— macroscopică 7
— pe viu 7, 14
— radiologică 7
— sistemică 7
— topografică 7
— tomografică 7
— vîrstelor 7
Anticodoni 132
Anticorpi 253, 265
— facilitanți 274
— antitrofoblastici 272
Antigen carcinoembrionar 265
— Rh 272, 263
Antigeni 252, 253, 263
— ABO 272
— citofilici 262
— de histocompatibilitate 140, 258
— transport 264
Antigeni oncofetali 26 5
— tumorali 265
Antimere 36, 43, 145
Antropoide 47
Antropometrie clinică 69
Anus 194
Anchilodactilia 358
Androgen bindingprote in 97
Androgeni 240
Anemie 276
Anencefalie 210, 212, 305
Anestezice 241
Aneuploidie 142, 316
— autozomală 142
— gonozomală 142
Anexele fetale 199
Angioblaste 177, 38 4
Angiotensina 263
Anomalii cromozomiale 314
— musculare congenitale 385
— vertebrale de dezvoltare 341
Anophtalmia 305
Anorchismus 305
Anotia 305
Anovaria 305
Anticoagulante 241, 332
Anticonvulsivante 331
Apa 66
Aparat genital 82
— Golgi 152
ABP 97
Aplazia mușchilor 385
Apodia 358, 359
Aponevroze 383
Arahnoida 169
Arc hemal 342
— hipocordal 342
Arcuri aortice 168
— branhiale 168, 186
Areola mamară 88
Aria preoptică 120
ARN m 131
ARNr 132
ARNt 132
Artere ombilicale 247, 250
— pulmonare 250

Artere spiralate 125, 234
Articulații cartilaginoase 364
— fibroase 363
— sinoviale 364
Artrogripoza multiplă cartilaginoasă 388
Artrologia 33
Aster spermatic 115
Atavism 307
Atlas 343
ATP-aza 126
Atrezii viscerale 305
Atrofii musculare 387
Autoanticorpi 255
Australopithecul 48
Autogrefe 253
Autopod 189
Avort spontan 150
Axele corpului 36
Axis 343

B

Bandare cromozomială 52, 135
Bariera uteroplacentară 270
Baseler Nomina Anatomica 32
Benzi G 135
— R 135
— Q 135
21-Beta-hidroxilaza 212
Bicefalie 306
Bilirubina 240, 276
Blastocel 144, 146
Blastocist 80, 144, 146
— bilaminar 150, 192
— trilaminar 152, 192
— unilaminar 147, 192
Blastomere 144, 179
BNA 32
Boala avortonilor 268, 328
— Charcot-Marie-Tooth 387
— Fabry 212
— hemolitică a nou-născutului 275, 328
— Morquio 369
— Oppenheimer 38
— Wardnia-Hoffmann 387
Boli moleculare 142
Brachidactilia 358, 359
Brachimelia 358, 359
Bradikinina 263
Brahiația 47
Bulbi vestibulari 88
Bursa Fabricius 255
Burse sinoviale 364
Buza de iepure 305

C

Calamus scriptorius 9
Calcaneu 356
Calcitonina 339
Calciu 68, 329
Calea amigdalofugă ventrală 120
— spermatică 84
c-AMP 264
Canale lactifere 88
— paramezonefrice (Műller) 97, 140
Canalicul neurenteric 159, 206
— notocordal 158
Canalul Arantius 13
— arterial 250
— cervical 87
— ependimar 84
— ejaculator 84
— neural 164
— vitelin 184, 205
Capacitatio 113
Cardiocytus 33
Cardiogeneza 177
Cariotipul uman 89, 134
Carrier molecule 263
Cartilaj articular 336
— epifizar 337
Caruncule himenale 88
Catamenia 127
Cavitatea amniotică 151, 206
— corială 154
— pericardică 178, 180
— peritoneală 180
— pleurală 180
— uterină 87
— vaginală a testicului 180
Cavum timpanicum 184
CEA 265
Cefalotoracopagi 284, 285
Celioscopie 117
Celom extraembrionar 173, 176, 180
Celom intraembrionar 154
Celule ajutătoare 258
— amniogene 153
— aneuploide 316
— cu memorie 258
— deciduale 87, 149, 215
— determinate 286
— enterocromafine 169
— germinale primordiale 93, 184
— gigante trofoblastice 155
— gliale Schwann 169
— Hoffbauer 159, 224, 227, 232
— interstițiale Leydig 84, 112, 122, 326
— Kuppfer 259
— Langhans 152, 223, 232
— luteale 111
— nule 256
— P 385
— pluripotente 286
— reticuloendoteliale 159
— Sertoli 95, 97, 122
— somatice 288
— T 385
— timo-dependente 259
Centri de condrificare 341
— osificare 336
Centrolecite 104
Centromer 92, 134
Ceramid trihexozid galactozidază 212
Cesiu 239
cGMP 264
Cheiloschizis 318, 319, 331
Chinina 332
Chist de uraca 205
— exocelomic 202
Chorion frondosun 211
— *laeve* 211
Ciclofrenie 63
Ciclopia 305
Ciclostome 339
Ciclotim 62
Ciclul folicular 105
— Krebs 101
— mamar 128
— menstrual 124
— ovarian 105, 126
— ovogenetic 108
— sarcinii 80
— tubar 124
— vaginal 128
Cifoza congenitală 346
Circulația fetală 249
— vitelină 218
Cisteina 322
Cistina 332
Cistroni 130
Citocromi 68
Citocromoxidaza 232
Citologia 7
Citotrofoblast 147, 152, 179, 230
Citozina 139
Clavicula 351
Climacterium 124
Clomid 118
Clomifen 118
Clonarea puilor 119
Clitoris 88
Coarctația aortei 210, 325
Coaste 345
Coccis 31, 343
Cod genetic 130
Codoni 132
Colesterol 243
Colicul seminal 84
Colinesteraza 126
Coloana vertebrală 339, 340, 344
Coloboma facialis 305, 318, 319
Colostru 88
Colul uterin 86, 128
Complex amigdalian 120
— Golgi 230
Condroblasti 335
Condroclaste 336
Condrodistrofii 338
Condrogeneza 334
Conocytus 33

Contraceptive 332
Conul de impregnaţie 114
Copulaţia 87
Cordoane gonadale 103
— nefrogene 173
— Pflűger 103
Cordomezoderm 173
Cordon ombilical 154, 184, 205, 211, 248
Corepresori 290
Coricamnios 214, 224
Coriogonadotropina 152, 241
— placentară 265, 272
Coroana radiată 107, 113
Corp galben 86, 111
— — de gestaţie 111
— — — menstruaţie 111
— — — sarcină 148
Corpul perineului 194
— striat 120
— uterin 86
— Wolff 93
Corpus albicans 111
— *callosum* 13
— *luteum* 128
— *pineale* 122
Corpusculi Barr 133, 135 138, 212, 322, 325, 326
— Malpighi 258
Corticosteroizi 240
Corticotropina corionică umană 241, 243
Cortizon 332
Coxal 354
Craniometrie 69
Craniopagi 285
Craniote 41
„Cravata elveţiană" 32
„Cravata lui Suisse" 32
Creasta mamară 194
Creatina 240
Creatinina 66, 240
Creste gonadale 93, 205
— neurale 163, 164
— semilunare Hoboken 248
Creşterea în greutate 294
— osului 337
— postnatală 390, 391
Criospermă 117
Criptorhidie 321
Crista galli 31
Cromatide 81, 137
Cromatina nucleară 132
— sexuală 133
Cromocentrii 134
Cromozomii 128, 132, 133
— acrocentrici 134
— autosomi 88
— bivalenţi 90
— inelari 142
— metacentrici 134
— sexuali 88
— submetacentrici 134
— telocentrici 134
Cromozomopatii 316
Cromozomul Philadelphia 322
— X 212
— Y 135, 140
Crossing-over 90, 131, 139
Cumulus ooforus 107, 108, 114
Cuboid, osul 356
Cuneiforme 356
Cvadrupleţi 282
Cvintupleţi 282

D

Decidua 149
— bazală 217
— capsulară 214
— de menstruaţie 214
— — sarcină 214
— marginală 218
— *menstruationis* 128
— parietală 199, 217
Defecte de fuzionare 305
— — ocluzie 305
Degete conjuncte 189
— definitive 189
Dehidrogenaza 232
Deleţia 141, 312, 315
— braţului lung al cromozomului-13 321
— — — — — 22 322
— — scurt al cromozomului 4 319
— — — — — 5 320
— — — — — 18 320
Dentiţia deciduală 389, 390
— temporară 389
— heterodontă 45
Depresiunea anală 194
Derepresare selectivă 290
Derivatele ectodermului 172
— endodermului 185
— mezodermului 181
Dermatoame 174
Dermatomiotoame 174
Desmozomi 230, 384
Deuteroplasma 104
Dextrocardia 307
Dezvoltarea articulaţiilor 363
— postnatală 390
— sistemului muscular 367
Diabet zaharat 209, 329
Diafragma pelvină 372
Diakinesis 91
Diartroze 364
Dicefali 285
Diferenţierea celulară 286
Dimelia 358, 361
Dimensiunea placentei 244
Dinţi Hutchinson 331
— palatini 306, 307
Disc embrionar 151, 153, 156, 192
Discuri intervertebrale 341
Dismelii 356
Displazia fibroasă 362
— musculară 212
Diverticul alantoidian 157
Diverticul hepatic 183
— Meckel 205
Diviziunea de maturaţie 88
— egală 91
— reducţională 88
Drosophila melanogoster 129
Ductul alantoidian 204, 205
— arterial Botallo 250
— deferent 84
— venos Arantius 250
— vitelin 246
Ductus lacrimalis solidus 305
Duplicarea cromozomilor 136, 137, 142, 315
Dura mater 179

E

Ectoblast 151, 178
Ectoderm 156, 162
Ectomezenchim 164
Ectomezoderm 164
Ectopia testiculară 306
Ectrodactilie 358
Ectromelia 358, 359, 360
Efect Doppler 198
Eleuteromelia 362
Embrioame 307
Embrioblast 144, 146, 150
Embriogeneza 70, 144
Embriologia 7, 77
— comparată 78
— descriptivă 78
Embriotrof 149
Encefal 164
Endoblast 150, 178
— extraembrionar 152
Endoderm 156
— embrionar 153, 183
— extraembrionar 183
Endodermoze 310
Endonucleaze 132
Epiblast embrionar 151
Epididim 84
Epifiza 122
Epiploon 33
Epistazie 139
Ergastoplasma 179
Eritroblaste 204
Eritroblastoză 210 275
Eritrocite 179
Eritropoietină 256
Erupţia dinţilor 241
Escherichia coli 132
Estradiol 86, 243
Estriol 212, 243, 244
Estrogeni 124, 241, 243
Estrogeni placentari 255
Estrona 86, 243
Eucariote 132
Eucromatină 133
Exostoze 358, 362
Extrofia vezicii urinare 305

F

Fab 266
Facilitare imunologică 274

Factorul citotoxic 259
— ereditar 130
— de inițiere a implantării 147
— — creștere 161, 381
Factori mutageni 141
Fc 266
Fagocitoza 238, 253
Fagolizozomi 262
Fagozomi 261
Falange 356
Faringele primitiv 186
Fascii musculare 383
„Fasciculul Schweitzer" 32
Faza de implantare 80
— — preimplantare 80
— diplotenă 81 90
— leptotenă 89
— menstruală 127
— pachitenă 90
— placentară 80
— preleptotenică 89
— pre menstruală 126
— zigotenă 90
Făt 191
— în făt 282
Fecundația 80, 192
— *in vitro* 117
Femur 355
Fenilcetonurie 240
Fenotiazine 241
Fenotip 130
Fenotipul uman 53 58
Fertilitatea masculină 84
Fetopatie 275, 329
Fetoscopie 213
Fibrina 155, 270
Fibrilogeneza 101, 179
Fibrinoid 155, 270
Fibrinolizina 101
Fibroblaști 233
Fibula 356
Ficat 204
Fier 68
Fimbria ovarică 86
Fimbrii tubare 86
Fistule esofago-traheale209 305
— vezico-uterine 305
— recto-vaginale 305
Fisura palatină 305
Flexura cervicală 164, 186
— mezencefalică 164, 185, 193
— pontină 193
Focomelia 358, 359
Foliculi ovarieni 86
— — atretici 104, 107
— — corticali 103
— — maturi 107
— — medulari 103
— — primari 104, 105
— — primordiali 103
— — secundari 107
— — veziculoși 104, 107
Foramen ovale 250
Formula Breitman 73
Fosa ovarică 86
Foseta anală 190
— primitivă 156
Fosfataza acidă 126, 212, 233, 261
— — placentară 265
— alcalină 126, 233
— — placentară 265
Fosfatul tricalcic coloidal335
Fosfor 329
Fosforilaza 126
Fovea cloacală externă 194
— cristalinului 164, 193
— *lentis* 193
— nazală 193
— optică 193
— otică 164, 193
Fragment *antigen binding*266
— *crystalizable* 266
Fragmente Okazaki 138
FSH 99, 242
Funcțiile placentei 236
Fus de diviziune 91, 115
Fusuri neuromusculare 382

G

Galactozemie 212
Gameți 88
Gametogeneză 88, 93
Ganglioni 179
— limfatici 179
Gargoilism 362
Gaster 33
Gastrina 263
Gastrulație 144, 155, 159
Gelatina Wharton 224, 247
Gemen parazit 282
Gemeni acardiaci 284
— asimetrici 285
— conjuncție 282
— cu joncțiune inferioară 285
— — — superioară 285
— dizigoți 279
— monozigoți 280
— simetrici 285
Gene 130, 138
— codominante 138
— dominante 138
— epistatice 139
— hipostatice 139
— recesive 138
Genele cromozomilor sexuali 139
Genom 142
Genopatii 312
Genotip 59, 130
Giganți 76
Gigantism 306, 338, 388, 394
Gonade 83
Gonfoze 363
Gonocit embrionar 93
— feminin matur 108
Gonosomi 88
Glanda mamară 88
Glande areolare Montgomery 88
— bulbo-uretrale 85
— cervicale 87
— sexuale 83
— uterine 87
— vestibulare mari (Bartholin) 88
— vestibulare mici 88
Glandula pituitaria 122
Glicerină 240
Glicogen 239
Clicogenoze 212
Globul polar 93, 108
Glucozaminoglicani 179
Glucozo-6-fosfataza 233
Glucozo-6-fosfatdehidrogenaza 212
Glutathion 332
Graviditatea 80
Grăsimi 68
Granule proacrozomale 95
Granulocite 204
Granulopoetina 256
Grefe autologe 253
— heterologe 253
— homologe 253
— izologe 253
Greșeli de replicare 141
Greutatea nou-născutului 390

H

Hamatum 353
Haptenele 263
Hărți cromozomiale 129, 139
— genice 139
Hb F 204
HCG 241, 255, 265, 272
HCS 241, 242
Helper cells 258
Hematopoieza extraembrionară 204
— intraembrionară 204
Hemicardia 305
Hemicefalia 305
Hemimelia 358, 359
Hemivertebra 305
Hemofilia 212
Hemoglobina 68, 204
Heparina 241
Hepatosplenomegalie 331
Hermafrodit 83
Hermafroditism adevărat 307, 326
— fals 307
Hernie congenitală 307
— inghinală 307
Hertone 133
Heterocromatina 133, 134
Heterocromatinizare 292
Heterocromozomi 88
Heterodonție 45
Heterogameți 116
Heteroplazii 307

Heterozigot 138
Hialuronidază 114
Hidantoina 331
Hidramnios 209, 358
Hidraţi de carbon 268
Hidrocefalie 210, 212
Hidropizia fetală 210
Hidroxil-apatita 68
Hidroxil-0-metil-transferaza 122
Himen 87
Hiperfalangie 358, 361
Hipersexualitate 120
Hipnotice 241
Hipoblast 150
Hipofalangie 358, 359
Hipofiza 119, 121, 122
Hipogenezie pancreatică 318
Hipogonadism 122
Hipoplazie 305
Hipospadias 210, 327
Hipotalamus 119, 120
Hipoxie fetală 238, 329
Histamina 264
Histiocite 159, 179
Histochimia placentei 229
Histogeneza muşchilor 380
Histone 133, 291
HLA 258, 264, 265
Homeostazie 40
Homeotermie 45
Hominide 48, 135
Homo erectus 49
— *fossilis* 76
— *recens* 50
— *sapeins Heidelbergensis* 49
— — *Neanderthalensis* 49
— — *sapiens* 49
Homozigot 138
Hormoni corticosteroizi 273
— estrogeni 273
— hipofizari 332
— placentari 272
— sexuali 339
— tiroidieni 339
Hormonul de creştere 338
— foliculostimulant 122
— lactogen placentar 241
— luteotrop 122
HPL 241, 242
Human chorionic gonadotropin 265
— *leucocyte antigen* 264
Humerus 352

I

I.A.N.C. 33
ICSH 122
Icter 276
Idioţia mongoliană 317
IgA 240, 260, 266
IgD 266, 267
IgE 260, 266, 268
IgG 240, 266
IgM 240, 264, 266
Ihtiopside 45
Ilikianatomie 7
Imperforaţia duodenului 305
Implantaţia 147
— anormală 149
— blastocistului 216
Imunitate celulară 258
Imunoglobuline 258,265,272
Imunologia dezvoltării intrauterine 232
Incompatibilitate maternă în sistemul Rh 275
Indice Kaup 395
— Quételet 355
Inducţia 293
Inductori în gastrulaţie 159
— heterogeni 294
— normali 294
Inelul limfatic faringian 255
— ombilical 184, 193
Infarct alb 226
— roşu 226
Infundibulul tubei uterine 86
Inima 179
Inserţie 141, 312
Insuficienţa cardiacă fetală 210
Insulină 332
Interferon 259, 262
Interstitial cells stimulating hormone 122
Intestinum nonrotatum 307
Inversiune 142, 312, 315
Iod radioactiv 332
Ischion 355
Ischiopagi 285
Istmul tubei uterine 86
Izocromozomi 142
Izogrefe 253, 268
Izolecite 104
Izoimunizare feto-maternă 212

Î

Înmugurire 82
Însămînţare 87, 113
— artificială 116

J

Jenaer Nomina Anatomica 32
Jejun 31
J.N.A. 32
Joncţiune amnioectoblastică 153
— neuroectodermală 163
— neuromusculară 382

K

Killer cells 258
Kinetocori 134

L

Labiile mari 88, 194
— mici 88, 194
Labium anterius 86
— *posterius* 86
Lactaţia 128
Lacticdehidrogenaza 212, 232
Lacune trofoblastice 152
Lama neurală 163, 192
— notocordală 158
Lapte uterin 148
LDH 212, 232
Legătura muşchi-nerv 381
Legea balansului organic 307
— polarizării 41
— simetriei bilaterale 43
Legile eredităţii 129
Lemuriene 47
Leptomeninge 169
Leucocite 179, 204, 256
LH 99, 120, 121, 122, 242
LH-RH 120, 121
Lichid amniotic 207
— folicular 107
— prostatic 102
— seminal 102
Ligamentele late ale uterului 86
Ligamentul ombilical median 205
— propriu al ovarului 86
— rotund al uterului 86
— — — ficatului 248, 250
— suspensor al ovarului 86
Limfoblaste 255
Limfocite 179, 204, 253, 255 259
— B 253, 255, 256, 258, 259
— T 253, 255, 256, 258
— T-citotoxice 273
— T-helper 263, 273
— T-killer 258
— T-supresoare 25, 258, 273
Limfokine 258
Limfotoxine 259
Linia Farré-Waldeyer 86
— primitivă 156
Linkage 129, 139
Lipide 240, 264
Lizozomi 299
Lombalizarea vertebrei S_1 344
Lobul venei azigos 307
Locus 138
LSD 332
Lunatum 353
Lungimea nou-născutului 390
LTH 120, 121, 122
Luteinizing releasing hormone 120, 121
Luteotrophic hormone 120
Luxaţia congenitală 362

M

Macrobrahia 358, 361
Macrocephalia 306
Macrodactilia 306, 358, 359
Macroencephalia 306

Macrofage 179, 258, 260
Macroglossia 306
Macromelia 306, 358, 360
Macromere 146
Macropodia 358, 361
Macrosmatice 46
Macrosomia 394
Macrostomia 306
Malformații congenitale 78, 212, 303, 358
— neuromusculare 386
Magneziu 68
Mamela 88
Mamifere 45
Marsupiale 45
Mastocite 179
Măduva roșie a oaselor 204
— spinării 164
Mediastinum testis 84
Medroxiprogesteron 327
Megacolon 305, 306, 318
Megalecite 104
Megaureter 306
Meioză 89, 94, 139
Melanoblaste 166
Melatonină 122
Membrana bucofaringiană 193
— cloacală 157
— exocelomică 152, 200
— interhemală 218, 229
— sinovială 179
Membrane fetale 199
— — definitive 218
— Heuser 152
— interdigitale 189
— seroase 179
Memory cells 258
Menarha 124
Meningocel 307
Menopauză 124
Menses 127
Menstra 127
Mesocortex cerebral 119,120
Mesenteron 183, 204, 246
Metacarpiene 353
Metafaza 91
Metagama 116
Metanefros 176
Metamere 43
Metatarsiene 356
Metenteron 183, 204
Mezencefal 161
Mezenchimul 178
— angiogen 177
— arcurilor branhiale 368
Mezenter comun 183
Mezenterium inconjunctum 305
Mezoblast extraembrionar 147, 154
Mezodermoze 310
Mezodermul 156
— cardiogen 156, 163, 173, 176, 192
— capului 163, 192
— dorsal 173
— extraembrionar 147
— intermediar 163, 173, 176 192, 368
— intraembrionar 156, 163, 171, 192, 368
— lateral 163, 173, 178, 192 368
— paraxial 163, 171, 192
— somatic 173
— splanhnic 173, 179
— visceral 173
Mezolecite 104
Mezometru 87
Mezonefros 93, 176
Mezovar 86
Mezosalpinx 86
Miastenia gravis 254, 387
Microcefalia 212, 305, 320, 321
Microcheiria 358, 359
Microdactylia 305
Microencephalia 305
Microglossia 305
Micrognathia 305
Micrognatism 318
Micromastia 305
Micromelia 305, 358, 359
Micromere 146
Microphtalmia 305
Micropodia 358, 359
Microsmatic 46
Microsomia 394
Microstomia 305
MHC 264
MIF 98, 140
Migrarea celulară 161, 299
— transperitoneală 110
Minerale 68
Mioblaste 175, 381
Miocardul 379
Miofibrile 381
Miofilamente 381
Mioglobina 68
Miomerie 175
Miometru 87
Miopatii congenitale 386
Miorelaxante 241
Miosepturi 369
Miotoame 175, 368
— cervicale 371
Miotonia congenitală Thomsen 386, 387
— distrofică Steinert 386
Miotubii 381
Mișcările fătului 207, 383
Mitocondrii 230
Mitoze eronate 316
Mixedem congenital 339
— juvenil 339
Moartea fătului în uter 212
Mongolism 210, 317
Monocite 179, 250, 256
Monokine 262
Monosomia 142
— X 323
Monospermie 113
Monotreme 45
Mons pubis 88
Monștrii acefali 284
— dubli 282
Morfograme 73
Morula 144, 145, 192
Mucopolizaharide acide 107
— neutre 107
Mucopolizaharidoze 212
Mugurii membrelor inferioare 189
— — superioare 189
— nazali 188
Mugure frontonazal 168
— mandibular 168
— maxilar 160
Müllerian inhibitory factor 98
Musculatura cardiacă 178
— branhială 375
— diafragmei pelvine 178
— respiratorie 178
— tubului digestiv 178
— vasculară 178
— vezico-ureterală 178
— viscerală 179, 379
Mușchii abdomenului 370
— capului 375
— gîtului 368, 371, 375
— globului ocular 379
— diafragmei 371
— — pelvine 371
— limbii 378
— masticatori 376
— membrelor 372
— — inferioare 374
— — superioare 374
— perineului 371, 372
— spatelui 368, 369, 370
— trunchiului 179, 368, 370
Mușchiul cardiac 379
— neted al irisului 380
— platysma 377
— ridicător al claviculei 307
Mutații cromozomiale accidentale 139
— — numerice 142
— — structurale 142
— genice 140, 141, 312
— genomice 142, 143, 316
— recesive 142
— somatice 141
— spontane 51

N

N-acetil-transferaza 122
Nanism 325, 344
— hipergonadic 339
— hipofizar 305, 338
— primordial 338
— tiroidian 305
Nanosomie 394
Nașterea 81
Nefrotoame 176

Neuroanatomie 16
Neuroblaşti multipolari 169
— neurosensitivi 169
Neurocristopatii 164, 166
Neuroectodermoze 310
Neurofizină 123
Neuropor caudal 164, 193
— rostral 164, 193
Neurulaţia 144, 162
NGF 161, 302
Nidaţia 147
Nomenclatura Anatomică Internaţională 17
Nomina Anatomica 17, 31
— —, *Histologica et Embriologica* 33, 34
— — *Parisiensia* 33
— — *Veterinaria* 33
— *Embryologica* 33
— *Histologica* 33
Noduri sinciţiale 225
Norethisteron 332
Notocord 158
Nucleofilamente 132
Nucleol 134
5-Nucleotidaza 126
Nucleul paraventricular 123
— pulpos 340
— suprachiasmatic 122
— supraoptic 123
Null cells 256

O

Oasele carpului 353
— sesamoide 354, 356
— suprasternale 346
— tarsului 356
Occipitalizarea atlasului 344
Ocitocina 88, 123
Octamere histonice 133
Oligoamnios 209, 210, 358
Oligospermie 101
Omentum 33
Omul de Cro-Magnon 49
— — Heidelberg 49
— — Neanderthal 49
Oncogene 132, 259
Ontogenia 77
Operaţia Wertheim 22
Operon 131, 290
Organele genitale feminine 83, 85
— — masculine 83, 85
— sistemului imun 254
Organizator nuclear 134
Organizarea celulară în embrigeneză 292
Organogeneza 79
— muşchilor somatici (scheletului) 368
Orizonturile Streeter şi Heuser 196
Ortostatism 53
Osificarea secundară 335
Osteoblaste 336
Osteocondrodistrofia deformantă 362
Osteogeneza 334
— desmală 335
— encondrală 335
— imperfectă 306, 362
— membranoasă 335
Ostiul abdominal 86
— uterin 86
Os compact 336
Osul *capitatum* 353
— cu cîrlig 353
— mare 353
— navicular 356
— piramidal 353
— pisiform 353
— scafoid 353
— semilunar 353
— trapez 353
— trapezoid 353
Ou 113
Ovar 86
Oviparitatea 83
Ovoviviparitatea 83
Ovocite primare 104
— secundare 104
Ovogeneza 93, 102
Ovogonii 93, 103
Ovul 108, 112
Ovulaţia 108
— biovariană 27
— indusă 108
— spontană 108
— uniovariană 278

P

Palatoschizis 318, 319, 329, 331
Pancreas accesor 306
Papila mamară 8
Parametru 87
Paraplacenta 199, 218, 224
Parathormon 68, 339
Partenogeneza 115
Patela 356
Pedicul de fixaţie 154
— vitelin 246
Pelvimetrie 69
Penetranţa completă 139
— incompletă 139
Penicilina 241
Pentazomie 146, 316
Pericondru 335
Perimetrium 86
Perioada de copil mic 389
— — nou-născut 389
— — sugar 389
— embrionară 79
— fetală 79
— perinatală 389
— preşcolară 389
— şcolară 389
— tubară 80
— uterină 80
Perioadele embriogenezei 191
Periost 336
Peromelie 358
Persistenţa canalului arterial 318
— membranei anale 306
Photic input 122
PGF_2 212
Pia mater 169
Piciorul *ecvinus* 388
— primitiv 194
— strîmb congenital 387
— talus 388
— valgus 388
— varus 388
— — ecvin 388
Pigopagi 285
Pinealocite 122
Pinocitoză 223, 238
Piramida nazală 188
Pisiform 31, 188, 353
Pithecantropus-erectus 48
— Pekinensis 48
Pitici 76
Placa precordală 153
— motorie 382
— neurală 163
— notocordală 159
Placenta 218
— *accesoria annularis* 244
— *acreta* 244
— adeciduată 218
— adevărată 219
— avasculară 220
— *bidiscoidea* 244
— *bilobata* 244
— circumvalata 244
— corioalantoidiană 220
— corioamniotică 220
— corionică 220
— coriovitelină 220
— contradeciduată 218
— cotiledonară 220
— diamniotică 278
— dicorială 278
— difuză 220
— discoidea 244
— duplex 244
— endoteliocorială 219, 220
— epiteliocorială 219
— fenestrata 244
— hemocorială 149, 219, 220
— *increta* 244
— labirintică 220
— *lobata* 244
— *lunata* 244
— marginata 244
— matură 227
— neviloasă 220
— *percreta* 244
— *praevia* 148, 244
— sindesmocorială 219
— trabeculară 220
— *trilobata* 244
— vasculară 220
— viloasă 220
Placentare 45, 218

Placoda cristalinului 164
— nazală 186, 193
— optică 193
— otică 164
Planul coronal 37
— de segmentare ecuatorial 145
— — — meridional 145
— frontal 37
— median 36
— nediosagital 36
— metameriei corpului 37
— orizontal 37
— paramedian 36
— parasagital 36
— sagital 36
— simetriei bilaterale 36
— traversal 37
Plasmocite 179, 258, 259
Platispondilie 346
Plăci Peyer 255
Plica operculară 186, 194
Plici palpebrale 194
— urogenitale 190, 194
— tubare 86
Polidactilia 306, 358, 361
Poliembrionie 281
Polifalangie 358
Poligonul Willis 13
Polimastia 306
Polimelia 306, 358, 361
Polimorfonucleare 258
Poliovulație 281
Polipeptide 239
Poliploidia 143
Polispermia 113
Polivinilpirolidon 264
Polizaharide 264
Pongide 47
Ponta ovulară 110
Preimplantare 148
Pregnandiol 243
Prematuri 390
Primate 45, 46
Primordiile degetelor 189, 194
Primordiul cavității pericardice 178
— cordului 164, 193
Procariote 132
Proctodeum 194
Proeminenta 343
Proeminența cardiacă 192
— cervicală 193
— frontonazală 186, 193
— hepatică 188
— metencefalică 193
— mezencefalică 193
— mielencefalică 193
— optică 186, 193
— prozencefalică 193
— rombencefalică 193
— telencefalică 193
Proenteron 183, 204
Progamă 116
Progestative de sinteză 332
Progesteron 86, 111, 124, 241, 243
Prolactina 120, 121, 122,211
Prolimfocite 256
Promioblaste 381
Promotor 290
Pronefros 176
Proontogeneză 79
Prosimieni 47
Prostaglandine 101, 102,212 252
Prostata 84
Proteina oncofetală pancreatică 265
Proteine 67, 239, 264
— nehistonice 291
— nonself 252
— nucleare nehistonice 133
Prozencefal 161
Pseudartroze congenital 358
Pseudohermafroditism 327
Ptoza palpebrală 320
Pubertatea 390
— precoce 122
Pubis 353
Puncte antropometrice 70
Punga Rathke 338, 339
Puntea Varolio 13

R

Rachischisis 305
— anterior 346
Radiații ionizante 141
Radiații X 332
Radioprotectoare 332
Radius 352
Rafeul anogenital 194
Ramapithecul 48
Raze ultraviolete 141
Reacția Ascheim-Zondek 242
— deciduală 149
— de facilitate 274
— — reject 274
— Friedman-Brouha 241, 242
— Galli-Mainini 242
— de hipersensibilitate întîrziată 258
— MDH 282
Receptori dopaminergici 121
— musculari 381
Reconi 139
Rectul 205
Regenerarea mușchilor 383
Reglarea osteogenezei 338
Riboflavina 232
Ribozomi 131, 230
Rinichi în potcoavă 306, 325
— lobulat 306
— polichistic 210
Replicare 130
Replicarea semiconservativă a ADN 136
Represia genică 132
Represor 290
Reproducerea agametică 82
— asexuată 82
— gametică 82
— sexuată 82
Reptile 45
Rete testis 14, 84
Reverstranscriptaza ARN 132
Rostral 38
Rotula 80
Runt disease 268, 328

S

Sac hipofizar 339
— vitelin 200, 202, 247
— — primar 152, 153
Sacralizarea vertebrei L_5 344
Salpinx 86
Sarcina 80
— cervicală 150
— ectopică 80, 149
— — ovariană 149
— extrauterină 80, 149
— — abdominală 149
— gemelară 277, 278
— — dizigotă 278
— — monozigotă 279
— multiplă 277, 281
Sauropside 45
Scaphoideum 383
Scapula 351
Scheletul membrelor 347
— osos 179
Schistocheiria 362
Schistopodia 362
Schistomelia 362
Schistosternia 346
Schizoidia 62
Schizofrenia 62
Schizotim 62
Sciziparitate 82
Sclerotoame 174, 340
Scolioza congenitală 346
Scrot 85
SDH 232
Segmentarea centrică 316
— holoblastică 145
— meroblastică 141
Selecția naturală 141
Semen 87
Semialogrefă 253, 268
Senescența 390
Senium 390
Sept urorectal 205
— transvers 158
Sesamoid 31
Sex hormon binding globulin 97
SDH 126
Sfincter cloacal 178, 372
— urogenital 178
SHBG 97, 122
Sialoglicoproteina 265
Simelia 361
Simfiza pubiană 364
Simieni 47

Sinciţiotrofoblast 147, 152, 229
Sincondroze 364
Sindactilie 306, 362
Sindesmologia 33
Sindesmoze 363
Singamă 116
Sindrom adreno-genital 212
— Déjerine-Sottas 387
— Down 210, 317, 338
— Edwards 319
— Hurler 362
— Lejeune 320
— Klinefelter 326, 327
— maniacodepresiv 63
— neurologic de coastă cervicală 344
— Patau 318
— Schmidt-Fraccari 318
— transfuzional 281
— triplo X 325
— Turner 323, 338
— — masculin 326
— XX la bărbaţi 326
— 47 X X Y 326
Sinus cervical 186, 194
— urogenital 205
Sinusuri lactifere 88
Sirenomelia 362
Sistem APUD 166, 169
— Embden-Meyerhof 101
— limbic 119
— monocitar macrofagic 256, 260
— port hepatic 204
— — hipofizar 119, 120, 122
Situs 138
— *inversus* 307
Smalţul dinţilor 169
Soma 36
Somatomamotropina corionică umană 241, 242
Somatomedin 338
Somatopleura 173, 176, 368
Somite 174
Spaţiul intervilos 225
Sperma 101
Spermatide 95
Spermatocit primar 95
— secundar 95
Spermacitoză 94
Spermatogeneza 93, 94, 95
Spermatogonii 93, 95
Spermatozoid 95
Spermia 99
Spina bifida 212, 305, 342, 345
Splanhnopleura 173,176,368
Splen 33
Splenomegalie 276
Splina 204, 255
— accesorie 306
Spondiloschisis 346
Sporulaţie 82
Stenoza congenitală a pilorului 300
Sterilitate masculină 84
Sternul 346
Stigma 110, 122, 242, 338
Stilopod 189
Stomodeum 183, 186, 193
Stratul ependimar 164
— Langhans 229
— marginal 164
— Nitabuch 155, 226
— paleal 164
— Rohr 155, 226
Streptomicina 241, 332
Stria terminalis 120
Stronţiu 239
Substanţa nenumită Reichert 120
Substanţe radioactive 239
Substituţie 141, 312
Succindehidrogenaza 232
Suferinţa fetală cronică 212
Sulcus opticus 164
Sulfamide 241
Superbeads 133
Superfecundaţie 115, 278
Superfetaţie 278
Supernucleozomi 133
Suprafaţa corporală 401
— — a nou-născutului 391
Supresie 141
Syncityal sprouts 271

Ş

Şanţul nazomaxilar 194
— neural 163, 192
— optic 164, 193
— urogenital 194
Şanţuri branhiale 186

T

TAA 265
Talus 356
Tarsioide 47
Teaca notocordală 159
Tectum sacci vitelini 204
Telencefal 120
Telofaza 91
Telolecite 104
Tendoane 383
Teoria amplificării selective a genelor 288
— cromozomială a eredităţii 129
— diminuării materialului genetic 288
— epigenezei 77
— mutaţionistă 129
— plasmei germinative 129
— preformaţiei 77
— represiei şi inducţiei genetice 289
Teratoame 295, 307
Teratogeneza 307
Teratologie 78, 303
Terenul 60
Testicul 84
Testosteron 122, 240
Tetraciclina 332
Tetralogia Fallot 318
Tetraploidia 143
Tetrasomia 316
Thalidomida 241, 332, 359
Tibia 356
Timidina tritiată 99
Timina 130
Timopoietina 254
Timozina 254
Timus 254
Tipologia chimică 64
— hipocratică 60
— lui Sigaud 61
— pavloviană 63
Tipul astenic 63
— atletic 63
— brevilin 61
— cerebral 61
— constituţional normal 60
— digestiv 61
— displastic 63
— endomorf 63
— hiperstenic 64
— leptosom 62
— longilin 61
— mezomorf 63
— muscular 61
— normostenic 63
— picnic 62
— respirator 61
Tireotoxicoza 240
Tirotropina corionică umană 241, 243
Tolerogeni 264
Tonsile 255
Toracopagi 285
Torticolis congenital 386
Toxoplasma Gondii 331
Toxoplasmoza 240
Tractul hipotalamo-hipofizar 123
— supraoptico-hipofizar 123
Traducere 131
Tranchilizante 244
Transcriere 131
Transfer de embrioni 118
Translaţie 131, 315
Translocaţie 142
Transmitere autosomal dominantă 312
— — recesivă 313
— inversă a informaţiei genetice 141
— recesivă legată de cromozomul sexual X 313
Transpoziţie 141
Transversie 312
Trapezium 353
Trapezoideus 353
Treponema pallidum 240,331
Tribrachia 358
Tricefalia 306
Trigliceride 68, 240
Tripleţi 281
Triploidia 143

Tripodia 358
Triquetrum 353
Trizomia 142, 316
Trizomia 13, 318
Trizomia 18, 318
Trizomia 21, 212, 317
Trizomia 22, 318
Trizomia X 325
Trofoblast 144, 146, 152, 154, 222
Trombopoietina 256
Tropocolagen 179
TSA 265
TSH 240
TSH-Rh 121
Tub intestinal 183
— neural 164
Tuba uterină 86
Tubi drepți 84
— seminiferi contorți 84
Tubercul genital 178, 190, 194
— scrotal 194
Tuberculi auriculari 188,193
— Morgani 88
Tubocurarina 241
Tumor associated antigens 265
— *specific antigens* 265

Ţ

Ţesutul conjunctiv 383
— muscular cardiac 384
— — neted 380
— — scheletic 385

U

Ultrasonografia 198, 213
Ultrastructura placentei 220
Uraca 205
Urechea externă 188, 194
Ureea 240
Ureter bifid 325
Uretra dublă 306
— masculină 84
Uter 86
— bifurcat 306
— dublu 305, 306
— infantil 305
Uterus duplex 305

V

Vagina 87
Valporat de sodiu 332
Valvula ileocecală Bauhin 13
Variante musculare 381
Vasculogeneza 177
Vase limfatice 179
— ombilicale 247
— sanguine 179
— viteline 202, 246
Vasopresina 123
Vena cavă dublă 306
— ombilicală 249
Vene uteroplacentare 235
Ventriculi cerebrali 164
Vertebra C_7 343
Vertebre 340
— lombare 343
Vestibulul vaginei 88
Vezica urinară 205
Vezicula acrozomală 95, 96
— biliară dublă 306
— cristalinului 186, 193
— exocelomică 201
— mezencefalică 164, 193
— otică 164
— prozencefalică 164
— romboencefalică 164
Vezicule celomice precefalice 177
— de pinocitoză 230
— seminale 84
Vieţuitoare bisexuate 83
— pseudohermafrodite 83
— unisexuate 83
Vilozităţi crampon 225
— de ancorare 225
— libere 225
— pedunculare 224
— terminale 225
Virusul Coxsackie 240
— herpetic 331
— rubeolei 339
Viscerele 36
Vitamina A 339
— B 240
— C 240, 339
— D 339
— E 240
Vitamine 240, 339
Viviparitatea 83
Vulva 88

X

Xenogrefe 253
Xifopagi 285

Z

Zeugopod 189
Zigot 82, 113, 144, 196, 286
Zona pellucida 106, 107, 146 147. 269

Redactor : Dr. **IOAN JOCU**
Tehnoredactor : **ILARIA GHIŢĂ**

Coli tipar 26 ; Format 16/84×108 ; Bun de tipar : 1992 ; Hîrtie Scris IA 84×108/70 gr. m^2
Com. nr. 20 330
Combinatul Poligrafic Bucureşti
Piaţa Presei Libere nr. 1
ROMÂNIA

ISBN 973-39-0099-0
ISBN 973-39-0098-2
ISBN 973-39-0097-4

ISBN 973-39-0099-0

ISBN 973-39-0098-2

ISBN 973-39-0097-4

LEI 2500